

Aus dem Physiologischen Institut der Universität
Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hensel

DIE VERARBEITUNG
THERMOREZEPTIVER AFFERENTER SIGNALE IM
TRIGEMINUSKERN DER KATZE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von —

WOLFGANG SCHMIDT
—
aus Gladenbach

Marburg 1976
—

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Physiologischen Institut der Universität
Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hensel

DIE VERARBEITUNG
THERMOREZEPTIVER AFFERENTER SIGNALE IM
TRIGEMINUSKERN DER KATZE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

WOLFGANG SCHMIDT

aus Gladenbach

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 17. 12. 1976

Dekan: Prof. Dr. Neurath

Referent: Prof. Dr. Fruhstorfer

Correferent: Prof. Dr. Hensel

Inhaltsverzeichnis

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	Rezeptoren, die durch thermische Reize erregt werden	6
1.1.1.	Mechanorezeptoren	7
1.1.1.1.	Langsam adaptierende Druckrezeptoren vom Typ I	7
1.1.1.2.	Langsam adaptierende Druckrezeptoren vom Typ II	7
1.1.1.3.	C-Faser Mechanorezeptoren	8
1.1.2.	Nociceptoren	9
1.1.2.1.	A- δ Nociceptoren	9
1.1.2.2.	C-Faser Nociceptoren	9
1.1.2.3.	Polymodale Nociceptoren	9
1.1.3.	Spezifische Thermorezeptoren	10
1.1.3.1.	Kaltrezeptoren	10
1.1.3.2.	Warmrezeptoren	13
1.2.	Bedeutung der Thermorezeptoren für Verhalten und Empfindung	13
1.3.	Zentrale Mechanismen der Thermorezeption	15
1.3.1.	Ratte	16
1.3.2.	Katze	17
1.3.3.	Affe	18
1.3.4.	Zusammenfassung und Literatur	19
1.4.	Problemstellung	20
1.5.	Morphologie und funktionelle Charakteristika des Trigeminskernkomplexes	21
2.	Methodik	24
2.1.	Narkose und Präparation	24
2.2.	Registrierung	25
2.3.	Identifizierung von Neuronen im Trigeminskern	26

2.4.	Ableitung von Kaltrezeptoren im Ganglion Gasseri	28
2.5.	Thermische Reizung	29
2.6.	Datenanalyse	30
2.6.1.	Statische Entladung	31
2.6.2.	Dynamische Entladung	36
3.	Ergebnisse	38
3.1.	Registrierte Neurone	39
3.2.	Lokalisation der Neurone	40
3.3.	Rezeptive Felder	42
3.4.	Entladungsverhalten	42
3.4.1.	Statische Entladung	42
3.4.2.	Dynamische Entladung	49
3.5.	Entladungsmuster	52
3.6.	Umfeldreizung	56
3.7.	Neurone, die auf Erwärmung der Haut reagieren	56
4.	Diskussion	58
4.1.	Informationsverarbeitung am ersten zentralen Neuron	59
4.1.1.	Rezeptive Felder	60
4.1.2.	Statische Entladung	60
4.1.3.	Umfeldhemmung	62
4.1.4.	Burstentladung	62
4.2.	Bedeutung der Kaltrezeptorafferenzen für thermoregulatorische Prozesse	64
4.3.	Schlußfolgerungen	64
4.3.1.	Kontroverse Vorstellungen über die Verarbeitung thermischer Afferenzen	67
4.4.	Ausblick	68
5.	Zusammenfassung	71
6.	Literaturverzeichnis	72

1. Einleitung

Die äußere Haut schützt den tierischen und menschlichen Organismus vor schädigenden Einflüssen der Umwelt und hat wesentlichen Anteil an der Aufrechterhaltung des biologischen Fließgleichgewichtes. Sie verhindert das Eindringen von Schmutz und Mikroorganismen, schützt den Körper vor Wasserverlust und über sie muß zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur die Wärme abgeführt werden. Daneben dient die Haut als Sinnesorgan. Besondere Rezeptoren vermitteln dem Nervensystem Informationen über den physikalisch-chemischen Zustand der Haut und ihrer näheren Umgebung. Man kann verschiedene Rezeptorentypen unterscheiden, die durch jeweils andere physikalische Reize besonders leicht zu erregen sind. Ihre Information wird in Form von Aktionspotentialfolgen über afferente Nerven dem Zentralnervensystem zugeführt, wo sie auf noch weitgehend unbekannte Weise so umgesetzt wird, daß angepaßte Reaktionen des Organismus darauf erfolgen können und - zumindest beim Menschen - bewußte Sinnesempfindungen ausgelöst werden.

Jeder weiß aus eigener Anschauung, daß bei den auf die Haut projizierten Empfindungen zwischen verschiedenen Qualitäten unterschieden werden kann. Neben den mechanischen Sinneserlebnissen Berührung, Druck und Vibration gibt es thermische (kalt, warm, heiß), sowie Schmerz-, Juck- und Kitzelempfindungen. Normalerweise kommen solche reinen Empfindungen selten vor, sie sind vielmehr in vielfältiger Weise miteinander kombiniert. In Abhängigkeit von der Reizart und der subjektiven Einstellung des Organismus können Empfindungen verschieden stark emotional gefärbt sein.

Unter Laborbedingungen ist es möglich durch geeignete Wahl des Reizes Empfindungen verschiedener Qualität in reiner Form hervorzurufen. Unter konstanten äußeren Bedingungen kann dabei jedem physikalischen Reiz, der auf die Haut appliziert

wird, in eindeutiger Weise eine bestimmte Empfindungsqualität zugeordnet werden.

Damit ein Reiz vom Organismus wahrgenommen werden kann, muß seine Information von spezifischen Rezeptoren in eine Form transformiert werden, die dem Zentralnervensystem zugänglich gemacht werden kann. Die zu Grunde liegenden Mechanismen wurden bei cutanen Mechanorezeptoren (Paccini Körperchen) genau untersucht (Alvarez-Buylla und Ramirez de Arellano 1953, Gray und Sato 1953). Durch mechanische Deformation entsteht am Rezeptor ein lokales Potential, das Rezeptorpotential. Ist der Reiz überschwellig, so löst das Rezeptorpotential am ersten Ranvierschen Schnürring ein fortgeleitetes Aktionspotential aus. Die biochemische Grundlage der Umsetzung physikalischer Reize am Rezeptor in Rezeptorpotentialänderungen sind bisher völlig unbekannt.

Bei anderen Mechano- oder bei Thermorezeptoren nimmt man einen prinzipiell ähnlichen Mechanismus der Aktionspotentialentstehung an, von vielen Rezeptoren konnten aber noch keine Rezeptorpotentiale abgeleitet werden.

Bei den genannten Rezeptoren handelt es sich morphologisch entweder um sogenannte freie Nervenendigungen oder um besonders differenzierte Endorgane, die in einzelnen Fällen sogar makroskopisch sichtbar sein können. Freie Nervenendigungen sind Differenzierungsformen des distalen Endes afferenter Axone, die sich morphologisch nur dadurch auszeichnen, daß die Nervenfasern ihre Markscheide verliert und frei endet. Für die Spezifität des Rezeptors auf bestimmte Reize, die biophysikalisch durchaus vorhanden ist, hat sich aber bisher keine morphologische Korrelate nachweisen lassen. Endorgane sind demgegenüber mikroskopisch in verschiedene Bestandteile auflösbar, wie Lamellen oder besondere Hilfszellen (z.B. Merkelzellen).

Viele dieser Rezeptoren sind schon seit Jahrzehnten bekannt,

jedoch ist die Zuordnung zwischen morphologischer Struktur und biophysikalischen Eigenschaften bisher noch nicht in allen Fällen gelungen. Die Zusammenhänge zwischen Rezeptorform und ausgelöster Empfindungsqualität sind noch weitgehend unbekannt.

Für jede Rezeptorpopulation gibt es einen umschriebenen Qualitäts- und Intensitätsbereich des Reizes, in dem eine Erregung erfolgt. Nach diesen Bereichen teilt man die Rezeptoren ein in Mechano-, Thermo und Schmerz(Noci-)rezeptoren. Die Fortleitung der am Rezeptor produzierten Aktionspotentiale geschieht durch afferente Nervenfasern verschiedener Dicke und Leitungsgeschwindigkeit. Die dicksten Fasern (A- α Gruppe) sind bis 13μ dick und leiten mit Geschwindigkeiten bis 80 m/sec (Whitehorn et al. 1974), während die dünnsten marklosen C-Fasern einen Durchmesser von unter 2μ haben und mit 0.5 bis 2 m/sec leiten.

1.1. Rezeptoren, die durch thermische Reize erregt werden

Thermische Empfindungen können dem Organismus nur über Rezeptoren vermittelt werden, die eine Änderung ihrer Entladungsfrequenz zeigen, wenn sich ihre Temperatur ändert. Die Untersuchung der biophysikalischen Rezeptoreigenschaften beim Tier hat nun ergeben, daß es mehrere Gruppen von Rezeptoren gibt, die eine Temperaturempfindlichkeit zeigen. Neben Rezeptoren, die spezifisch nur durch thermische Reize zu erregen sind, gibt es aber noch solche, die neben thermischen auch auf mechanische Reizung reagieren. Welche dieser Rezeptorgruppen tatsächlich beim Menschen oder beim Tier Temperaturempfindungen hervorzurufen vermag wissen wir nicht. Es kann nur indirekt erschlossen werden aus dem Vergleich zwischen der Untersuchung thermischer Empfindungen mit den Eigenschaften der Rezeptoren. Grundsätzlich könnte jeder der nachfolgend aufgeführten Rezeptorformen eine Bedeutung für die Temperaturwahrnehmung oder für die Thermoregulation zukommen.

1.1.1.1. Mechanorezeptoren

Die Gruppe der Mechanorezeptoren kann unterteilt werden in Druck-, Geschwindigkeits- und Beschleunigungsrezeptoren. Sie werden von A- α , A- δ oder von C-Fasern versorgt und sind in ihrer Mehrzahl nur durch mechanische Reizung der Haut zu erregen. Ein Teil der Mechanorezeptoren läßt sich neben mechanischen Reizen auch durch Abkühlung der Haut erregen. Die von diesen Rezeptoren kommende Information ist daher mehrdeutig. Man glaubt aber, daß diese Rezeptoren nur mechanische Sinnesempfindungen auslösen (Johnson et al. 1973) und daß die thermische Erregung eine Störgröße darstellt (Paranaturlicher Reiz im Sinne von Paintal 1976). Es handelt sich hierbei um folgende Rezeptoren:

1.1.1.1.1. Langsam adaptierende Druckrezeptoren vom Typ I

Diese Rezeptoren sind nicht spontanaktiv, reagieren aber auf konstanten Druck mit einer unregelmäßigen Entladung, deren Frequenz von der Hauttemperatur abhängig ist. Auf Abkühlung reagieren sie mit dynamischer Entladung und durch Erwärmung werden sie in ihrer Entladung gehemmt (Duclaux und Kenshalo 1972).

Morphologisch bestehen diese Rezeptoren aus Merkel-Zellen, die zu größeren, über die Hautoberfläche herausragenden Gebilden, den Pinkus-Iggo Tastscheiben, zusammengefaßt sind. Sie haben eine Höhe von etwa 0.1 mm und einen Durchmesser von 0.2 bis 0.4 mm und kommen in der behaarten Haut vor. Zwei bis drei dieser Elemente werden von einer markhaltigen Nervenfasern versorgt (Iggo 1963, Tapper 1964).

1.1.1.1.2. Langsam adaptierende Druckrezeptoren vom Typ II

Diese Rezeptoren, denen morphologisch wahrscheinlich Ruffinische Endkolben entsprechen (Chambers et al. 1972),

sind im subkutanen Bindegewebe im Netz kollagener Fasern verspannt und werden durch Dehnung erregt. Der adäquate Reiz tritt vor allem bei Scherung der Haut auf. Hierbei reagieren sie sowohl als Positions-, wie auch als Geschwindigkeitsrezeptoren (Burgess und Perl 1973). Das bedeutet, daß bei rampenförmiger Reizung der Haut die Entladungsfrequenz der Rezeptoren von der Reizgeschwindigkeit abhängig ist und andererseits die erhöhte Entladung noch anhält, wenn sich der Stimulator nicht mehr bewegt (Positionseffekt). Außerdem zeigen diese Rezeptoren eine Spontanentladung von 3 bis 15 Impulsen pro Sekunde (Chambers und Iggo 1967). Diese Entladung ist unregelmäßiger als die Spontanentladung spezifischer Kaltrezeptoren (s. unten). Bezüglich der Temperaturempfindlichkeit lassen sich am SA II (slowly adapting II) Rezeptor zwei Effekte unterscheiden: Einmal ist die Frequenz der spontanen Entladung von der Hauttemperatur abhängig, zum anderen läßt sich der Rezeptor durch Abkühlen der Haut dynamisch aktivieren (Iggo 1969).

1.1.1.3. C-Faser Mechanorezeptoren

C-Faser Mechanorezeptoren machen einen großen Anteil der Fasern peripherer Nerven aus. Sie unterscheiden sich von anderen Mechanorezeptoren dadurch, daß sie nur auf Reize mit langsamer Geschwindigkeit ansprechen und daß der Reiz relativ lange anhalten muß, um den Rezeptor zu erregen. Plötzliches Wegnehmen des Reizes führt zu Nachentladungen des Rezeptors. Im Gegensatz zu C-Faser Nociceptoren sprechen sie schon auf mechanische Reize geringer Intensität an.

Bei der Katze dienen an der behaarten Haut ca. 50 % aller marklosen Fasern der Innervation von C-Faser Mechanorezeptoren. Die gleichen Rezeptoren kommen ebenfalls beim Rhesusaffen vor, sind aber hier wesentlich seltener. An der unbehaarten Haut kommen sie weder bei der Katze noch beim Affen vor (Burgess und Perl 1973). Bei der Katze reagieren sie häufig auf plötzliches Abkühlen um 5 bis 15 Grad, sind aber unempfind-

lich oder sehr wenig empfindlich auf Erwärmen (Iggo 1960). Beim Primaten reagieren sie nur schwach auf Kälte, können aber gelegentlich durch Erhitzen auf 55 bis 70 Grad erregt werden (Burgess und Perl 1973).

1.1.2. Nociceptoren

Es gibt Rezeptoren, die erst bei solchen Reizintensitäten aktiviert werden, die eine Gefährdung des Gewebes darstellen oder schon zu direkter Schädigung führen. Da solche Reize beim Menschen ausnahmslos schmerzhaften Charakter haben, bezeichnet man die entsprechenden Rezeptoren als Nociceptoren oder als Schmerzrezeptoren. Man unterscheidet heute drei verschiedene Arten temperaturempfindlicher Nociceptoren:

1.1.2.1. A- δ Nociceptoren

Bei Primaten kommen Nociceptoren vor, die von A- δ Fasern innerviert werden. durch Hitze (über 45° C) oder durch Gewebszerstörende mechanische Reizung aktiviert werden. Sie reagieren nur schwach auf Abkühlen (Iggo und Ogawa 1971).

1.1.2.2. C-Faser Nociceptoren

Beim Primaten und bei der Katze gibt es C-Faser Nociceptoren, die sowohl auf mechanische Reizung, als auch auf starke Abkühlung reagieren (Iggo 1959 , Iriuchijima und Zotterman 1960). Sie liegen tiefer im Gewebe als andere Rezeptoren, häufig entlang subcutaner Venen und zeigen auf Abkühlung unter 15° C Entladungsfrequenzen von 1-5 Imp./sec (Burgess und Perl 1973).

1.1.2.3. Polymodale Nociceptoren

Diese Rezeptoren wurden sowohl beim Primaten (Burgess und Perl 1973) als auch bei der Katze (Bessou und Perl 1969) gefunden. Sie werden von C-Fasern versorgt und machen in

einigen Nerven 40 bis 90 % aller C-Faser Rezeptoren aus (Burgess und Perl 1973). Sie können durch mechanische Reizung und durch Hitze aktiviert werden. Durch Kälte sind sie nicht zu erregen.

Die Schwelle für mechanische Reizung liegt niedriger als bei den C-Faser Nociceptoren, auf wiederholte thermische Reizung zeigen diese Rezeptoren eine deutliche Senkung der Schwelle um 2 bis 8° und eine Zunahme der Antwortreaktion auf gleichgroße Reize (Bessou und Perl 1969).

1.1.3. spezifische Thermorezeptoren

Neben den bisher beschriebenen Rezeptoren, die außer durch thermische auch durch mechanische Reizung aktiviert werden können, gibt es Rezeptoren, die spezifisch nur auf thermische Reizung reagieren. Mechanische Reizung ändert die Impulsfrequenz dieser Rezeptoren nicht.

Bei den Thermorezeptoren unterscheidet man zwei Gruppen: Kalt- und Warmrezeptoren. Beide Rezeptortypen sind in einem bestimmten Temperaturbereich spontan aktiv und zeigen dynamisch überschließende Entladung auf Abkühlung (Kaltrezeptoren) oder auf Erwärmung (Warmrezeptoren).

1.1.3.1. Kaltrezeptoren

Diese Rezeptoren wurden erstmals an der Zunge der Katze beobachtet (Zotterman 1936). Die ersten quantitativen Ergebnisse mit genau definierten thermischen Reizen wurden 1951 von Hensel und Zotterman veröffentlicht. An der äußeren Haut wurden sie erstmals 1957 von Hensel im Trigeminalggebiet der Katze beschrieben (Hensel 1952 A).

Sie sind bei normaler Hauttemperatur spontan aktiv, können durch Abkühlung der Haut erregt und durch Erwärmen gehemmt

werden. Wird die Hauttemperatur plötzlich (rechteckförmig) um einen bestimmten Betrag gesenkt, so steigt die Entladungsfrequenz in weniger als einer Sekunde auf einen Maximalwert an, um dann wieder abzufallen und sich auf einen neuen Gleichgewichtswert einzustellen. Der zeitliche Verlauf dieser dynamischen Reaktion läßt sich quantitativ beschreiben als Differenz zwischen einem erregenden Prozeß und einem hemmenden Prozeß, die mit verschiedenen Zeitkonstanten exponentiell abfallen (Hensel 1953). Neben dieser dynamischen Erregbarkeit durch Abkühlung, bei der Impulsfrequenzen bis zu 240 Impulsen pro Sekunde auftreten können (Hensel und Kenshalo 1969), zeigt auch die Spontanentladung dieser Rezeptoren eine Abhängigkeit von der Hauttemperatur. Die Impulsfrequenz ist maximal bei Temperaturen zwischen 18 und 34° C (Hensel 1974), im Mittel bei 27° und nimmt sowohl bei tieferen, als auch bei höheren Temperaturen ab. Der gesamte Temperaturbereich, in dem Spontanaktivität auftritt, reicht von 5° bis 43° (Hensel 1974). Die maximale statische Impulsfrequenz beträgt 6 - 14 Imp./sec (Hensel und Wurster 1970).

Ein Teil der Kaltrezeptoren zeigt das Phänomen der paradoxen Entladung. Das bedeutet, daß die Impulsfrequenz dieser Rezeptoren bei Temperaturen über 45° wieder ansteigt und bei etwa 50° ein zweites Maximum erreicht (Zotterman 1936, Dodt und Zotterman 1952, B. Dubner et al. 1975). das bei etwa 7 Imp./sec liegt.

Alle bisher genannten Ergebnisse beziehen sich auf Rezeptoren aus dem Trigeminalggebiet der Katze. Bei anderen Species oder in anderen Körperregionen findet man ebenfalls Kaltrezeptoren. Im einzelnen unterscheiden sich die verschiedenen Kaltrezeptoren aber in folgenden Eigenschaften:

1. Leitungsgeschwindigkeit der innervierenden Faser,
2. Temperatur, bei der maximale statische Entladung auftritt,
3. Burstentladung.

So liegt die Temperatur für maximale statische Entladung bei

der Ratte (Scrotum) zwischen 23° und 28° , beim Affen (*N. medianus*) bei 30° und an der Lippe des Hundes bei 33.5° (Iggo 1969).

Die Rezeptoren werden beim Primaten entweder von A- δ oder von C-Fasern versorgt. beim Hund (Lippe) fanden sich nur A- δ Fasern (Iggo 1969). Bei der Katze findet man im N. infraorbitalis und N. lingualis Kaltrezeptoren mit A- δ Fasern, während am übrigen Körper nur Kaltrezeptoren mit C-Fasern gefunden wurden (Hensel et al. 1960).

Bei bestimmten Hauttemperaturen beobachtet man bei einigen Kaltrezeptoren ein Entladungsverhalten, das nicht mehr regelmäßig ist, sondern wo Gruppen von Aktionspotentialen mit kleinen Intervallen zwischen den Spikes einer Gruppe - sog. "bursts" - sich abwechseln mit längeren Intervallen zwischen diesen Bursts (Dodt 1952 , Iggo 1969 , Hensel und Wurster 1970). Diese Burstentladung erscheint vor allem während der dynamischen Entladungsphase nach einer Abkühlung der Haut. Beim Affen treten zwischen 33° und 24° Hauttemperatur auch Bursts während der stationären Entladung auf (Iggo und Iggo 1971 , Dykes 1975). Bei Kältefasern im N. infraorbitalis der Katze findet sich ebenfalls eine Burstentladung bei gleichbleibender Hauttemperatur, vorwiegend bei tieferen Temperaturen (Hensel und Wurster 1970). Die genauen Bedingungen für dieses Verhalten sind allerdings noch nicht beschrieben. Die Häufigkeit stationärer Burstentladung im N. infraorbitalis der Katze scheint jedenfalls geringer zu sein als beim Affen.

Morphologisch handelt es sich bei den Kaltrezeptoren wahrscheinlich um freie Nervenendigungen, deren Spitze bis in die basalen Epithelschichten reichen (Hensel et al. 1974).

1.1.3.2. Warmrezeptoren

Die zweite Gruppe von Thermorezeptoren bezeichnet man als Warmrezeptoren. Sie werden durch Erwärmen der Haut dynamisch erregt und durch Abkühlung gehemmt.

Schon früh wurden Rezeptoren mit solchen Eigenschaften von der Zunge der Katze beschrieben (Dodt und Zotterman 1952A). Es konnte später jedoch gezeigt werden (Nagaki et al. 1964), daß Geschmacksrezeptoren in der gleichen Weise auf thermische Reizung reagieren, sodaß man heute die an der Zunge beschriebenen Warmrezeptoren nicht mehr als spezifische Thermorezeptoren anerkennen kann.

Spezifische Warmrezeptoren wurden erstmals an der äußeren Haut im N. saphenus der Katze beschrieben (Hensel et al 1960, Iriuchijima und Zotterman 1960). Später wurden sie auch im N. infraorbitalis der Katze entdeckt (Hensel 1968 A,B). Beim Primaten wurden sie 1969 von Hensel beschrieben. Hier kommen zwei verschiedene Populationen vor, von denen die eine den Rezeptoren gleicht, die auch im N. saphenus der Katze abgeleitet wurden mit maximaler statischer Entladung bei 41°C , während die zweite Gruppe den Rezeptoren gleicht, die auch in der Nasengegend der Katze gefunden wurden mit maximaler statischer Entladung bei etwa 45°C (Hensel und Iggo 1971).

Im Trigeminiusbereich der Katze findet man Warmrezeptoren, die zwischen 33° und 48° Spontanaktivität zeigen. Die mittlere Temperatur für maximale statische Entladung liegt bei 46°C , hier erreicht die statische Entladung Impulsfrequenzen von 36 Imp./sec (Hensel und Kenshalo 1969, Hensel und Huopaniemi 1969).

1.2 Bedeutung der Thermorezeptoren für Verhalten und Empfindung

Da die oben beschriebenen Rezeptoren nur durch thermische

Reize erregt werden können. sieht man sie auch als diejenigen Rezeptoren an, die beim Menschen Temperaturempfindungen auslösen können. Von der menschlichen Haut wurde bisher nur die Existenz von Kaltrezeptoren sicher nachgewiesen (Hensel und Boman 1960). Für die Existenz von besonderen Warmrezeptoren, die von dünnen afferenten Fasern versorgt werden, gibt es einige indirekte Hinweise (Fruhstorfer et al. 1974 , Peter 1975 , Pfaff 1976 , Fruhstorfer 1976). In jüngster Zeit konnten von menschlichen Nerven auch Fasern abgeleitet werden, deren Eigenschaften denen tierischer Warmfasern gleichen (Konietzny und Hensel 1975).

Ob beim Menschen noch weitere besondere rezeptive Strukturen an der Temperaturempfindung mitwirken, kann heute noch nicht mit Sicherheit entschieden werden. Über menschliche Thermorezeptoren liegen bisher nur wenig Daten vor, so daß ein direkter Vergleich zwischen der Rezeptoraktivität und der durch sie ausgelösten Empfindung noch nicht möglich ist. Zur Untersuchung dieses Zusammenhanges wurden die Eigenschaften tierischer Thermorezeptoren - unter der Annahme, daß sie den menschlichen Rezeptoren weitgehend entsprechen - mit psychophysischen Untersuchungen am Menschen verglichen (Johnson et al. 1973 , Jervilehto 1973). Johnson et al. untersuchten die sukzessiven Unterschiedsschwellen bei rechteckförmigen Kältereizen an ausgewählten Versuchspersonen und verglichen diese Daten mit den Reaktionen von Kaltrezeptoren beim Affen, die auf die gleiche Weise gereizt wurden (Darian-Smith et al. 1973). Es ergab sich, daß die innerhalb von 2 Sekunden vom Kaltrezeptor übertragende Information prinzipiell ausreichend ist, um die psychophysischen Daten zu erklären und daß anderen Rezeptoren (SA II) keine Bedeutung für die Temperaturempfindung zukommen kann. Jervilehto untersuchte die Wahrnehmungsschwellen bei punktförmiger Kältereizung und verglich sie mit den neurophysiologischen Ergebnissen von Rezeptoren der Katzennase bei entsprechender Reizung. Er fand, daß - gleiche Rezeptoreigenschaften beim Menschen vorausgesetzt - die Ent-

ladungsfrequenz des Rezeptors etwa 65 Impulse/sec betragen muß, um eine bewußte Sinnesempfindung auszulösen.

Es erscheint sinnvoll, neben diesen Vergleichen mit der menschlichen Thermosensibilität die Rezeptoreigenschaften mit psychophysischen Daten derselben Tierart zu vergleichen, an der auch die Rezeptoren untersucht wurden. Untersuchungen der thermischen Schwellen an der Katze sind von Kenshalo und Mitarbeitern durchgeführt worden (Kenshalo 1964 , Kenshalo et al. 1967 , Brearly und Kenshalo 1970 , Kenshalo und Brearly 1970, Kenshalo et al. 1971). Sie zeigen, daß die Warm- und Kaltschwellen bei der Katze nur im Trigeminalggebiet klein sind (etwa ein Grad), am übrigen Körper jedoch wesentlich größer. Offenbar wird also die Information der C-Faser Kaltrezeptoren, die ja den übrigen Körper der Katze versorgen, nicht nennenswert für die Wahrnehmung der Temperatur ausgenutzt. C-Faser Kaltrezeptoren könnten möglicherweise nur für thermoregulatorische Prozesse von Bedeutung sein (Kenshalo et al. 1971). Man kann daher annehmen, daß sich die Sensibilität des Trigeminalggebietes der Katze noch am ehesten mit der menschlichen Thermosensibilität (Kenshalo 1970) vergleichen läßt.

1.3. Zentrale Mechanismen der Thermorezeption

Die von Thermorezeptoren Übertragende Information gelangt über Zwischenstationen im Rückenmark oder Trigeminalgkern und im Thalamus zum sensomotorischen Cortex. Die durch thermische Reize ausgelösten Verhaltensreaktionen kommen zustande als Folge informationsverarbeitender Prozesse auf einer dieser Ebenen. Es ist vorstellbar, daß die Reizerkennung und -bewertung nur auf corticaler Ebene stattfindet und die Interneurone eine reine Übertragungsfunktion haben, oder daß auf diesen Ebenen schon eine Verarbeitung der afferenten Signale stattfindet. Die Ableitung von Aktionspotentialen der entsprechenden Neurone im Rückenmark und Thalamus und der Vergleich ihrer

Eigenschaften mit peripheren Rezeptoren, von denen sie innerviert werden dient der Klärung dieser Frage. Von mehreren Species liegen Untersuchungen dieser Art über die zentrale Verarbeitung thermoafferenter Signale bereits vor.

1.3.1 Ratte

Hellon und Mitarbeiter untersuchten die zentrale Leitungsbahn thermischer Afferenzen vom Scrotum der Ratte. Im Rückenmark (Hellon und Misra 1973A) fanden sie sowohl Neurone, die auf Erwärmung, als auch solche, die auf Abkühlung der Scrotalhaut reagierten. Diese Neurone unterschieden sich in ihren Eigenschaften deutlich von den von Iggo (1969) beschriebenen Kalt- und Warmrezeptoren. Sie zeigten nämlich zum Teil keine dynamische Reaktion und die statische Entladungsfrequenz war eine monotone Funktion der Hauttemperatur. Hellon und Misra schlossen daraus, daß schon im Rückenmark wesentliche Informationsverarbeitende Prozesse stattfinden. Die im Thalamus abgeleiteten Neurone (Hellon und Misra 1973B) zeigten wiederum ein anderes Verhalten als die Neurone im Rückenmark. Sie änderten ihre Impulsfrequenz bei einer bestimmten Reiztemperatur sprunghaft von einem niedrigeren auf einen höheren Wert. Kontinuierliche Frequenzänderungen als Funktion der Reiztemperatur wurden nicht beobachtet. Alle Neurone reagierten nur zwischen 31° und 40° C. Im Cortex (Hellon et al. 1973) fanden sich Neurone, die ähnlich reagierten wie die im Thalamus.

Hellons Überlegungen über die Informationsverarbeitung thermischer Afferenzen im Rückenmark bleiben jedoch noch unsicher, da die Eigenschaften peripherer Thermorezeptoren am Scrotum der Ratte, wie sie Hellon bei seinen Überlegungen vorausgesetzt hat, neuerdings umstritten sind. Während Hellon et al. (1975) die ursprünglichen Ergebnisse von Iggo bestätigten und am Scrotum der Ratte Thermorezeptoren fanden, die denen beim Affen oder bei der Katze sehr ähnlich sind, beschrieben Pierau et al. (1975) neben den von Hellon et al. abgeleiteten

Rezeptoren auch Fasern, die den von Hellon im Rückenmark gefundenen Neuronen weitgehend entsprachen, sodaß damit die Annahme informationsverarbeitender Prozesse in den Rückenmarksnuronen hinfällig würde.

1.3.2. Katze

Auch bei der Katze wurde die zentrale Leitungsbahn der Thermosensibilität an verschiedenen Stellen untersucht. Im Rückenmark fand Wall (1960) Neurone, die neben mechanischer Erregbarkeit auch durch Erwärmung der Haut aktiviert werden konnten. Christensen und Perl (1970) beschrieben Neurone, die auf schwache Kälte- und Wärmereizung reagierten und daneben auch durch starke mechanische Reizung oder durch Hitze erregt werden konnten. Diese Neurone wurden bisher in ihren Reaktionen auf thermische Reizung nicht quantitativ untersucht.

Der Trigeminskern der Katze wurde von Wall und Taub (1962) untersucht, die dort bei einem Viertel der abgeleiteten mechanosensiblen Neurone eine Aktivierung durch Abkühlung der Haut beobachteten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Rowe und Sessle in ihrer Untersuchung (1972). Sie fanden keine Zellen, die spezifisch auf Abkühlung oder Erwärmung reagierten.

Mosso und Kruger (1972) fanden im caudalen Anteil des Trigeminskernes Neurone, die auf Kälte reagierten. Quantitative Daten liegen jedoch von diesen Autoren ebenfalls nicht vor. Fruhstorfer und Hensel (1973) untersuchten den Trigeminskern der Katze systematisch auf thermisch erregbare Neurone und fanden lediglich im interpolaren Anteil des Kernes solche Neurone, die spezifisch auf Abkühlung der Haut reagierten. Es wurden keine Neurone gefunden, die durch Erwärmen aktiviert werden konnten. Die gefundenen "Kaltneurone" zeigten unregelmäßige Spontanentladung und eine Spontanaktivität von 28 Imp/sec bei 35°. Bei 5° und bei 45° waren sie noch aktiv. Poulos und Molt untersuchten im Trigeminskern der Katze Neurone, die durch thermische Reizung der Zunge erregt wurden (1976). Die

Eigenschaften dieser Neurone glichen den vom gleichen Autor am Affen beschriebenen Ergebnissen mit dem Unterschied, daß die Neurone bei der Katze noch bei tieferen Temperaturen aktiv sind als beim Affen. Die von ihm beschriebenen rezeptiven Felder sind kleiner als die von Fruhstorfer und Hensel für die äussere Haut angegebenen.

Im Thalamus der Katze wurden Neurone der thermischen Leitungsbahn 1960 von Landgren beschrieben. Er fand Neurone, die spezifisch durch Kälte (20) oder durch Wärme (1) oder aber unspezifisch durch Kälte und mechanische Reizung der Zunge (4) erregt werden konnten. Die Neurone zeigten unregelmäßige Aktivität mit Frequenzen zwischen 10 und 30 Imp./sec. Auch Emmers (1966) konnte im Thalamus der Katze solche auf Kälte reagierenden Neurone nachweisen. Er stellte fest, daß sie nur in einem bestimmten Temperaturbereich reagierten, aber nicht mehr durch Eiswasser erregt werden konnten, wenn das rezeptive Feld schon auf 22° abgekühlt gewesen war. Martin und Manning (1971) fanden im Thalamus sowohl Neurone, die auf Abkühlung reagierten, als auch solche, die durch Erwärmen der Haut erregt wurden. Alle diese Neurone reagierten jedoch auch auf mechanische Reizung der Haut. Die rezeptiven Felder waren über den ganzen Körper verteilt.

1.3.3. Affe

Beim Affen fanden Courtney et al. (1972) im Rückenmark insgesamt 17 Neurone, die auf nicht schmerzhaft thermische Reizung der Haut reagierten. Mindestens 11 davon reagierten jedoch auch auf mechanische Reize. 4 Neurone waren nur durch Erwärmung der Haut zu erregen. Genauere quantitative Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Iggo und Ramsey (1974, 1976) fanden im Rückenmark Neurone, die spezifisch durch Abkühlung erregt werden konnten. Diese Neurone hatten große rezeptive Felder, zeigten unregelmäßige Spontanentladung und reagierten vorwiegend dynamisch.

Das Trigeminalggebiet des Affen wurde von Poulos und Mitarbeitern untersucht (Poulos et al. 1970 , Poulos 1971 , Poulos 1975 , Poulos und Molt 1976). Sie fanden im Trigeminalgkern Neurone, die spezifisch auf Abkühlung der Haut reagierten. Diese zeigten eine weit höhere statische Impulsfrequenz (55 Imp/sec bei 33° C) als periphere Rezeptoren (Poulos und Lende 1970) oder das dritte Neuron der Temperaturbahn im Thalamus. Bei 17° - der niedrigsten Reiztemperatur - waren die Neurone noch aktiv. Einige Neurone ähnelten in ihrem Entladungsverhalten auch peripheren Rezeptoren. Im ventrobasalen Teil des Thalamus fanden Poulos und Benjamin (1968) zwei Typen von Neuronen, die auf thermische Reizung der Zunge reagierten. Der erste Typ (T-Neurone) reagierte schon auf Abkühlung von weniger als 2° C Amplitude und zeigte eine temperaturabhängige Spontanaktivität. Ein zweiter Typ (T+M Neurone) reagierten sowohl auf mechanische, wie auch auf thermische Reizung. Die Empfindlichkeit dieser Neurone war geringer und nur selten zeigten sie Spontanaktivität.

Im Cortex des Affen wurden von Kreisman und Zimmerman (1973) Neurone registriert, die durch Änderung der Hauttemperatur an der Hand aktiviert wurden. Sie fanden Neurone, die statisch mit ansteigender oder fallender Thermometerfunktion und andere, die nur dynamisch reagierten. Es wurden keine Neurone gefunden, die sowohl dynamisch, als auch statisch reagierten. Fast alle abgeleiteten Neurone waren nicht spezifisch, sondern konnten auch durch mechanische Reizung der Haut erregt werden.

1.3.4. Zusammenfassung und Literatur

Die meisten dieser aufgeführten Arbeiten machen nur ungenügende quantitative Angaben über die abgeleiteten Neurone oder aber es handelt sich um Zellen, die unspezifisch sowohl auf mechanische, wie auch auf thermische Reizung reagieren. Die übrigen Untersuchungen führen zu kontroversen Anschauungen über die Bedeutung informationsverarbeitender Prozesse auf verschiedenen neuronalen Ebenen. Während Hellon et al. annehmen, daß im Rückenmark und im Thalamus der Ratte ganz

wesentliche Mechanismen lokalisiert sind, finden Poulos und Mitarbeiter im Trigeminusgebiet des Affen, daß im Hirnstamm und Thalamus keine bedeutende Veränderung der afferenten Signale bei der Weiterverarbeitung stattfindet.

Zusammenfassende Darstellungen über Thermorezeptoren finden sich bei Hensel (1973A, 1973B, 1974), über Mechano- und Schmerzrezeptoren bei Burgess und Perl (1973). Die zentrale Verarbeitung von Thermorezeptorenafferenzen ist dargestellt bei Landgren (1970), Poulos (1971) und bei Lynn (1975).

1.4. Problemstellung

Da die bisherigen Anschauungen über die Mechanismen der Informationsverarbeitung thermorezeptiver Afferenzen noch kontrovers sind, sollte die vorliegende Untersuchung deshalb der Frage nach der zentralen Verarbeitung thermorezeptiver Information noch einmal im Tierversuch nachgehen. Die Katze bot sich als Versuchstier hierfür an, weil deren periphere Thermorezeptoren schon sehr genau untersucht sind und weil außerdem im Verhaltensexperiment schon einwandfrei nachgewiesen worden ist, daß die entsprechenden Afferenzen auch eine Bedeutung für die Wahrnehmung von Temperaturreizen haben. Die bei diesen Untersuchungen (Kenshalo et al. 1971) gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß das Trigeminusgebiet der Katze in seiner Sensibilität ungefähr mit der menschlichen Thermosensibilität vergleichbar ist, wenn man berücksichtigt, auf welcher unterschiedlichen Weise die Wahrnehmung eines thermischen Reizes beim Menschen und im Konditionierungsexperiment beim Tier nachgewiesen wird. Alle anderen Körperregionen der Katze sind jedenfalls für eine solche Untersuchung nicht geeignet, da hier die Annahme naheliegt, daß gar keine spezifische Wahrnehmung von Temperaturreizen stattfindet.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Entladungseigenschaften

von Neuronen im Trigemuskern der Katze, die spezifisch auf Abkühlung der Haut reagieren, verglichen werden mit den Eigenschaften der peripheren Kaltrezeptoren, die unter genau gleichen Bedingungen untersucht werden. Nur ein solcher Vergleich unter genau definierten Bedingungen kann etwas aussagen über die während der Übertragung der Information zwischen den beiden Elementen stattfindende Verarbeitung. Der Vergleich solcher Neurone mit Rezeptordaten aus der Literatur erscheint wegen der Unterschiede in der verwendeten Methodik weniger geeignet.

Bevor die Methodik beschrieben wird, soll ein kurzer Überblick über einige der bisher bekannten anatomischen und funktionellen Eigenschaften des Trigemuskerngebietes der Katze gegeben werden.

1.5. Morphologie und funktionelle Charakteristika des Trigemuskernkomplexes

Beim Wirbeltier dient der Nervus trigeminus der sensiblen Innervation der Haut des Gesichtes und großer Teile der Schleimhaut des Cavum oris. Daneben enthält er eine motorische Wurzel für die Versorgung der Kaumuskulatur. Die pseudo-unipolaren Ganglienzellen aller drei Äste des N. trigeminus liegen im Ganglion semilunare Gasseri. Von dort ziehen die sensiblen Fasern des Nerven zum Trigemuskernkomplex im Hirnstamm, den sie nach Perforation der Brücke bzw. der Kleinhirnstiele erreichen. Eine Besonderheit bieten die Afferenzen von Muskelspindeln der Kaumuskulatur. Ihre Ganglienzellen liegen nicht im Ganglion semilunare Gasseri, sondern im Nucl. mesencephalicus n. trig., dem am weitesten rostral gelegenen Abschnitt des Trigemuskernkomplexes. Auch die Ursprungszellen der motorischen Wurzel liegen im Hirnstamm, im Nucl. motoricus. Alle übrigen Afferenzen endigen in einem Kerngebiet, das sich caudal anschließt und sich bis in Höhe des oberen Halsmarkes erstreckt. Man unterscheidet in diesem

Kerngebiet einen sensorischen Hauptkern, der am weitesten rostral liegt, einen Nucleus tractus spinalis n. trig. mit einem rostralen Anteil, den man als N. oralis bezeichnet und einem caudalen Teil, den man als Nucl. caudalis bezeichnet. Dazwischen in Höhe der oberen Olive bis zum Obex liegt der Nucl. interpolaris (Abb. 1). Diese Anteile des Trigemuskernkomplexes können auf Grund ihrer morphologischen Struktur unterschieden werden. Bei den niederen Wirbeltieren ist der Trigemuskern noch einheitlich strukturiert, beim Frosch läßt sich der caudale Teil schon von dem weniger differenzierten

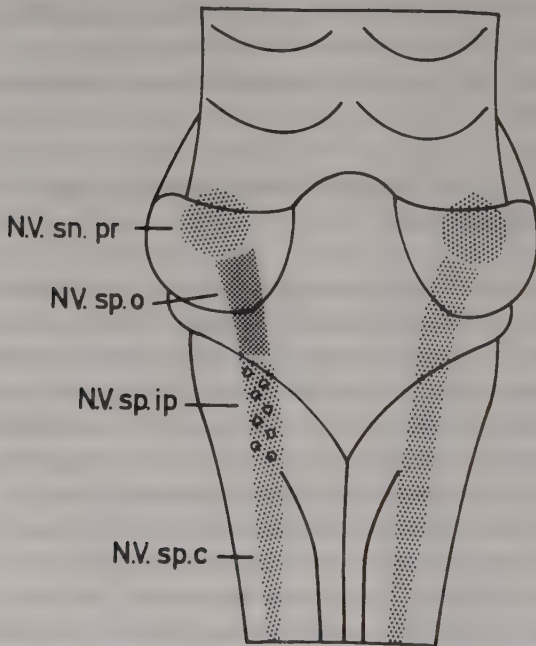


Abb.1: Aufbau des Trigemuskernkomplexes. Der Trigemuskern ist eingeteilt in einen rostralen sensorischen Hauptkern (N.V. sn.pr.) und den caudalen nucl. tractus spinalis, der weiter unterteilt wird in die Abschnitte: Nucl. oralis (N.V.sp.c.), Nucl. interpolaris (N.V.sp.ip) Nucl. caudalis (N.V.sp.c.).

Nucleus oralis unterscheiden. Ein sensorischer Hauptkern kann ebenfalls abgegrenzt werden. Bei Reptilien und Vögeln ist dieser sensorische Hauptkern noch weiter entwickelt und der Nucleus interpolaris tritt in Erscheinung. Am weitesten ist der Kern beim Säugetier differenziert. Beim Primaten ist der Nucleus oralis besonders gut entwickelt.

Schon früh erkannte man, daß funktionelle Unterschiede zwischen den rostralen und den caudalen Anteilen des Trigeminskernes bestehen. Gerard (1923) beschrieb, daß bei Zerstörung des caudalen Trigeminskernes die Temperatur- und die Schmerzempfindung aufgehoben ist, die mechanische Sensibilität aber ungestört bleibt. Später erkannte man, daß auch eine gewisse Störung der Mechanosensibilität bei solchen Läsionen vor- kommt. Walker (1939) kam als erster zu der Annahme, daß auch Teile des caudalen Trigeminskernes für die Mechanosensibilität von Bedeutung sind.

Unterschiede zwischen der Schmerzempfindlichkeit und der Thermosensibilität traten bei Läsionen auf, die nur die caudalen Anteile des Trigeminskernkomplexes betrafen und die Gegend des Obex und rostral davon frei ließen. Spiller (1915) schloß daraus, daß die Funktion der Thermosensibilität weit rostral im caudalen Trigeminskern lokalisiert ist.

Ausführliche Darstellungen über den Trigeminskern finden sich bei Darian-Smith (1966 , 1973).

2. Methodik

An 27 Katzen wurden im Nucleus interpolaris des Trigemuskernes Neurone registriert, die auf thermische Reizung der Gesichtshaut reagierten. Daneben wurden an fünf Tieren Registrierungen der Kaltrezeptoraktivität durch Ableitung im Ganglion Gasseri durchgeführt.

2.1. Narkose und Präparation

Die Tiere, die zwischen 2.0 und 4.5 kg wogen, erhielten vor dem Versuch Pentobarbital-Natrium (Nembutal, 30 bis 40 mg pro kg Körpergewicht) und Atropin (0.1 bis 0.2 mg) intraperitoneal. Sie wurden zum Anschluß an das Narkosegerät tracheotomiert und ein Venenkatheder wurde in die Vena femoralis eingeführt. Bei einem Teil der Tiere wurde zusätzlich auf der rechten Seite ein Arterienkatheder nach cranial in die Arteria carotis communis geschoben, der dazu benutzt wurde, den Hirnstamm nach dem Versuch intravital bei liegender Mikroelektrode zu fixieren, um deren Lage histologisch untersuchen zu können. Nach diesen Vorbereitungen wurden die Tiere in ein stereotaktisches Gerät eingespannt und in folgender Weise operiert:

Der Schädelknochen wurde auf der linken Seite in Höhe des Ansatzes der Nackenmuskulatur freigelegt und so eröffnet, daß ein ca. 2 cm großes Loch entstand, das gleichweit vor und hinter der crista nuchae lag und sich auch über die Mittellinie hinaus nach rechts erstreckte. Nach Entfernung der Dura wurde das Kleinhirn mit einer scharfen Kanüle soweit abgesaugt, daß der Hirnstamm sichtbar wurde. Bei einem Teil der Tiere wurde das Kleinhirn nicht entfernt, sondern die Mikroelektrodenpenetration wurde nach errechneten Koordinaten durch das Kleinhirn hindurch ausgeführt. Nach Beendigung der Operation wurde die Kleinhirn- bzw. Hirnstammoberfläche mit Paraffinöl vor dem Austrocknen bewahrt.

Danach wurde über der Nasenwurzel der Knochen freigelegt und eine Schraube einzementiert. Diese Schraube wurde dann an einer hierfür konstruierten Brücke befestigt, die mit dem stereotaktischen Gerät fest verbunden wurde. Durch die Ohrstifte des stereotaktischen Gerätes und diese Brücke war der Kopf der Katze so stabil fixiert, daß die Gesichtsstifte des Gerätes, die normalerweise am Gaumen und am Infraorbitalrand ansetzen, entfernt werden konnten, ohne Lage und Haltung des Kopfes im Gerät zu verändern. Erst durch die Entfernung der Gesichtsstifte war ein freier Zugang zum Gesicht der Katze möglich, der für die thermische Reizung der Haut notwendig war (Vergl.: Börger et al. 1968).

Nach Beendigung der Operation wurde die Trachealkanüle an ein Narkosegerät angeschlossen, aus dem das Tier ein Lachgas-Sauerstoffgemisch (70:30) atmete. Während des gesamten Versuches wurde über den Venenkatheder Elektrolytlösung (2 bis 3 ml/h) infundiert. Falls erforderlich, wurde nach einigen Stunden mit zusätzlichen kleinen Dosen Nembutal (ca. 5 mg) für eine ausreichende Narkosetiefe gesorgt. Über Nadelelektroden wurde das EKG des Tieres abgeleitet und auf dem Oszillographen dargestellt. Die Körpertemperatur wurde mit einem Rectalthermometer gemessen und die Katze mit einem Heizkissen vor Auskühlung geschützt. Bei jedem Versuch wurde ein Narkoseprotokoll geführt, in das sämtliche Medikamente, Infusionen und in regelmäßigen Abständen die Rectaltemperatur und die Herzfrequenz eingetragen wurden.

2.2. Registrierung

Zur Registrierung wurden Wolfram-Mikroelektroden verwendet (Hubel 1957), die in einer Mischung aus NaNO_2 und KOH elektrolitisch angespitzt (Levick 1972), anschließend mehrmals mit Isonel-Lack lackiert und bei 160°C für $1\frac{1}{2}$ Stunden eingebrannt wurden. Der Spitzendurchmesser betrug etwa 1 bis 2μ und die elektrische Impedanz bei 1000 Hz lag zwischen 5 und

30 M Ω . Anfänglich wurde versucht, die Elektroden mit der Methode von Freeman (1969) auf eine definierte Impedanz einzustellen. Es zeigte sich jedoch, daß die Registrierergebnisse besser waren, wenn die Lackierung dünner ausgeführt wurde und dann mit unversehrter, noch lackierter Elektroden spitze abgeleitet wurde.

Zur Ableitung verwendeten wir als Impedanzwandler einen Vorverstärker mit Feldeffekttransistoren, der eine Eingangsimpedanz von ca. 1000 M Ω hatte. Die Verstärkung erfolgte mit einem Gleichspannungsverstärker (Fa. Tönnies). Er hatte eine Bandbreite von DC bis 10 KHz und verstärkte das Signal um 86 dB. Von hier aus wurde das Signal über ein 50 Hz Bandsperrfilter einem Oszillographen (Tektronix 565) zugeleitet. Vom Y-Ausgang dieses Gerätes wurde das Signal auf Magnetband gespeichert (Philips Analog 7), außerdem über einen weiteren Verstärker mit Lautsprecher akustisch wiedergegeben und einem Triggerimpulsgenerator zugeführt, dessen Impulse zur späteren maschinellen Auswertung ebenfalls auf Magnetband aufgezeichnet wurden. Dieses Gerät, das aus Bauteilen des "Marburger Systems" (Kalveram 1975) aufgebaut war, zeigte während des Versuches die Impulsfrequenz pro Sekunde fortlaufend digital an. Falls der Signal-Rauschabstand es erforderte, konnte das Signal vor der Magnetbandaufzeichnung und Weiterverarbeitung analog gefiltert werden. Die Registriereinrichtung ist schematisch in Abb. 2 dargestellt.

2.3. Identifizierung von Neuronen im Trigeminskern

Im Trigeminskern sollten solche Neurone gesucht und in ihrem Entladungsverhalten analysiert werden, die spezifisch auf thermische Reizung der Gesichtshaut reagierten. Neurone, die sowohl auf thermische Reizung als auch auf mechanische Reizung der Haut reagierten - "T+M units" nach Poulos (Poulos und Benjamin 1968) - wurden nicht untersucht. Im folgenden werden die Neurone, die auf Abkühlung der Haut mit einer Aktivitäts-

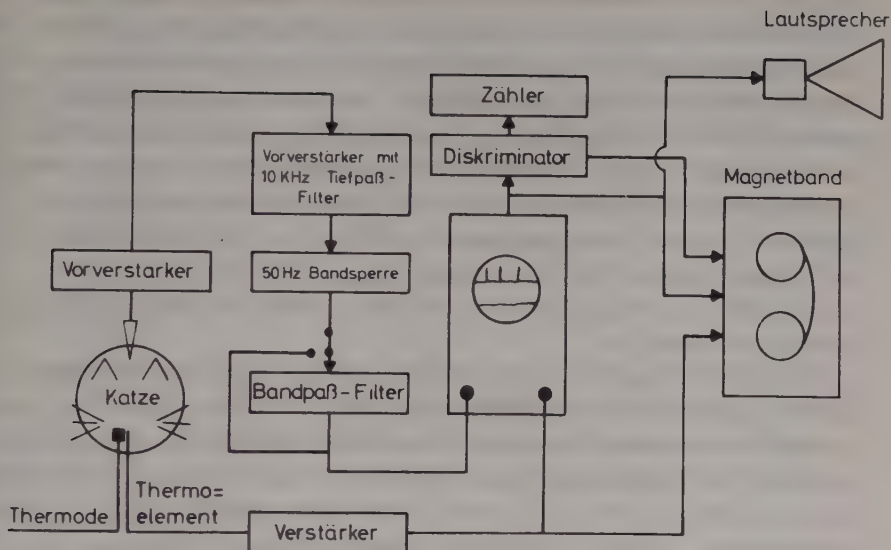


Abb. 2 : Schaltschema der Registriereinrichtung

zunahme reagieren, als zentrale Kaltneurone und die Neurone, die so auf Erwärmung reagieren, als zentrale Warmneurone bezeichnet.

Unter Sicht des Auges wurde die Mikroelektrode mit einem mechanischen Mikrotrieb ca. 2 mm rostral des Obex möglichst weit lateral in den Hirnstamm eingestochen. Hier erreichte man in einer Tiefe von etwa 1 mm den oberen Rand des Trigemuskernes (Nucleus interpolaris). Das Erreichen des Kernes konnte auf folgende Weise verifiziert werden:

Reizte man die Gesichtshaut der Katze mechanisch mit dem

Finger oder einem Watteträger, so konnte man die ausgelöste Neuronenaktivität, die sich durch die Größe der Aktionspotentiale deutlich von der Aktivität der Fasern des Tractus spinalis N. trigemini unterschied, auf dem Oszillographen sehen, sobald die Spitze der Mikroelektrode den Trigeminskern erreichte. Dann wurde die Elektrode langsam tiefer geschoben und dabei auf das Auftreten spontanaktiver Neurone geachtet. Wurde ein spontanaktives Neuron gefunden, so wurde es folgendermaßen als Kaltneuron identifiziert:

1. Das Neuron wird gehemmt durch Erwärmung des Gesichtes mit einem Wärmestrahler.
2. Das Neuron ist an keiner Stelle des Gesichtes durch Thermisch indifferente mechanische Reizung zu aktivieren.
3. Das Neuron zeigt dynamisch überschießende Erregung bei Berührung des rezeptiven Feldes mit einer kalten (ca. 0°C) Thermode und Hemmung beim Wegnehmen dieser Thermode.

Nur Neurone, die spontan aktiv waren und durch Erwärmung gehemmt wurden, konnten überhaupt näher untersucht werden.

Neurone, die Bedingung 2 und 3 nicht erfüllten, wurden ausgesondert (dieser Fall kam sehr selten vor). Nur Neurone, die alle Bedingungen erfüllten, wurden weiter untersucht. Zunächst erfolgte mit kleinflächigen Metallthermoden die Bestimmung des rezeptiven Feldes, das in eine Skizze eingezeichnet wurde.

Wenn die Größe der abgeleiteten Aktionspotentiale ausreichend war, um sie sicher vom Rauschen und der mechanischen Hintergrundaktivität unterscheiden zu können und außerdem die Entladungsfrequenz und die Amplitude der Spikes bei normaler Hauttemperatur konstant blieben, wurde mit der thermischer Reizung des rezeptiven Feldes begonnen.

2.4. Ableitung von Kaltrezeptoren im Ganglion Gasseri

Über dem Parietallappen wurde der Knochen großflächig freigelegt und entfernt. Nach dem Ablösen der Dura wurde die linke Großhirnhemisphäre mit einer scharfen Kanüle abgesaugt,

bis das Ganglion auf der Schädelbasis sichtbar wurde. Hier wurde dann die Dura vorsichtig entfernt und mit Mikroelektroden - wie beim Trigeminuskern beschrieben - im Ganglion nach Kaltrezeptoren gesucht. Die Narkose und die übrige Technik unterschied sich nicht von der, die bei den Trigeminuskernversuchen benutzt wurde. Zur Identifizierung von Kaltrezeptoren wurden die gleichen Kriterien angelegt wie bei den Neuronen des Trigeminuskernes.

2.5. Thermische Reizung

Zur thermischen Reizung des rezeptiven Feldes benutzten wir eine wasserdurchströmte Metallthermode von 18 mm Durchmesser, die das beliebig lange Halten konstanter Adaptationstemperaturen und schnelle Temperatursprünge gestattete (Fruhstorfer und Detering 1974).

Vor Anlegen der Thermode wurden mit einer kleinen Schere die Haare im rezeptiven Feld vorsichtig entfernt. Mit Hilfe eines Statives, das mehrere Gelenke hatte, konnte die Thermode dann sehr präzise auf das rezeptive Feld aufgesetzt werden, falls die anatomischen Gegebenheiten überhaupt ein breitflächiges Aufsetzen gestatteten. Beim Aufsetzen der Thermode wurde jeder Druck auf das Gewebe vermieden. Mit Paraffinöl wurde versucht, den thermischen Kontakt zwischen Thermode und Haut zu verbessern.

Die vorhandene Reizanlage gestattete die Benutzung von fünf verschiedenen Adaptationstemperaturen. Wir wählten die Temperaturen 5, 15, 25, 35 und 45°. Eine Reizserie begann bei 45°. Alle drei Minuten wurde ein 10° großer Temperatursprung ausgeführt, bis eine Reiztemperatur von 5° erreicht war. Anschließend wurde die Temperatur auf die gleiche Weise wieder bis 45° erhöht. Ein Reizzyklus dieser Art dauerte 27 Minuten. Die Reiztemperatur wurde wie das abgeleitete Signal und die Triggerimpuls auf Magnetband aufgezeichnet.

2.6. Datenanalyse

Bei der Analyse neurophysiologischer Daten geht man von der Annahme aus, daß die durch eine Folge von Aktionspotentialen übertragene Information nur durch die zeitliche Folge (Frequenz und Muster) der Aktionspotentiale gegeben ist und daß Amplitude und Form der einzelnen Spikes nicht von Bedeutung sind. Im mathematischen Sinne betrachtet man eine Folge von Aktionspotentialen als Punktprozeß-Signal, das bedeutet, daß das System zu einem gegebenen Zeitpunkt entweder den Zustand 1 (Spike) oder den Zustand 0 (kein Spike) annimmt, wobei die Zeitdauer, die das System im Zustand 1 verharrt, unmeßbar klein ist. Diese Idealisierung ist zwar bei Aktionspotentialfolgen nicht gegeben, sie spielt aber auch bei der Analyse keine wesentliche Rolle.

Ein Punktprozeß-Signal wird vollständig beschrieben durch die Folge der Intervalle zwischen den aufeinanderfolgenden Spikes. Die Benennung der einzelnen Zeitdauern und Intervalle geht aus Abb. 3 hervor.

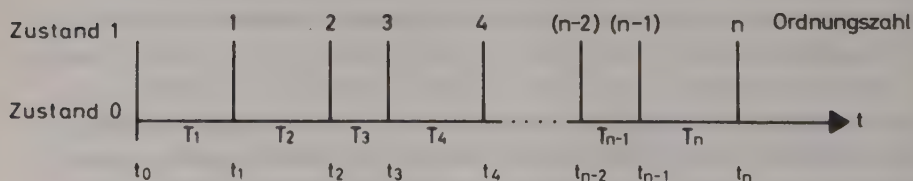


Abb. 3 : Darstellung einer Aktionspotentialfolge als Punktprozeßsignal: Tritt zum Zeitpunkt t_{n-1} der $(n-1)$ te und zum Zeitpunkt t_n der n -te Spike auf, so wird das Intervall $t_n - t_{n-1}$ als T_n bezeichnet.

Unsere Analysemethode bestand darin, die auf Analogmagnetband aufgenommenen Daten in Folgen von Intervallen umzuformen und die Intervalllängen digital zu speichern. Das abgeleitete Signal wurde dazu einem Amplitudendiskriminator zugeführt, der immer dann, wenn die Spannung einen bestimmten Mindestwert überschritt, einen Rechteckimpuls von 5V Amplitude und 1 msec Dauer abgab. Dieser Vorgang wurde, wie oben beschrieben, schon bei der Datenaufnahme während des Versuches durchgeführt und die Rechteckimpulse auf Magnetband gespeichert. Es zeigte sich aber, daß dieser Schritt häufig später bei der Datenanalyse nochmals wiederholt werden mußte, da während des Versuches der genauen Einstellung der Triggerschwelle nicht genügend Aufmerksamkeit geschenkt werden konnte. Die Rechteckimpulse wurden in den Clockeingang des Prozeßrechners PDP-12 eingegeben, wo die Intervalle zwischen jeweils zwei aufeinanderfolgenden Impulsen mit einer Auflösung von 1 msec gemessen wurden. Immer wenn ein Impuls am Clockeingang einging, wurde gleichzeitig mit einem Analog-Digitalwandler die gerade herrschende Reiztemperatur gemessen und zusammen mit der Intervalllänge gespeichert. Vom Kernspeicher des Rechners wurden diese Daten dann auf Digitalmagnetbändern abgelegt (Abb.4).

Die auf Digitalband aufgezeichneten Intervallfolgen mit den dazugehörigen Temperaturen konnten im nächsten Schritt auf dem Monitor des Rechners graphisch dargestellt werden (Abb.5). Auf diese Weise war es möglich, aus der großen Zahl der gespeicherten Daten (etwa 30 000 Intervalle pro Reizserie) bestimmte Bereiche für die statistische Untersuchung auszuwählen.

2.6.1. statische Entladung

Für die Untersuchung statischer Impulsfolgen analysierten wir jeweils 504 Intervalle bei allen fünf Reiztemperaturen. Von diesen Daten wurden folgende Größen errechnet und ausgedruckt oder graphisch dargestellt:

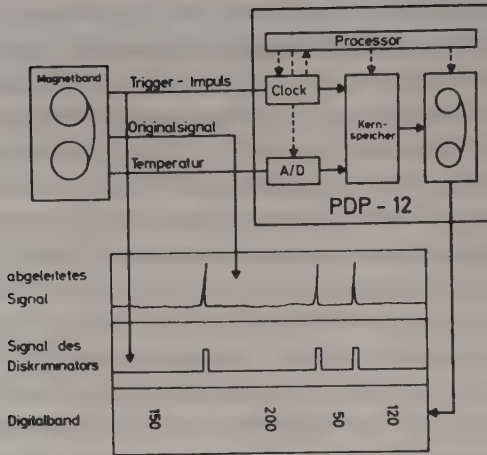


Abb.4: Schaltschema für die Datenanalyse

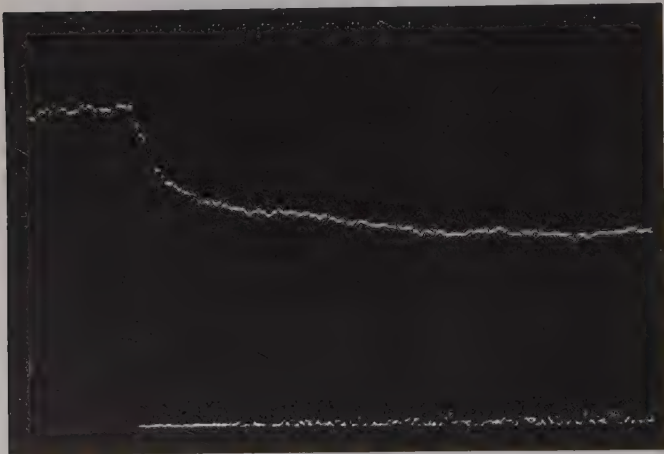


Abb.5: Darstellung der Daten auf dem Monitor des Rechners
oben: Reiztemperatur, unten: Intervallängen

1. mittlere Intervalllänge und Frequenz
2. Varianz und Standardabweichung der Intervalllängen
3. Intervallhistogramm

Das Intervallhistogramm gibt an, mit welcher Häufigkeit bestimmte Intervalllängen in der untersuchten Folge vorkommen. Die graphische Darstellung zeigt, ob die Intervallverteilung ein- oder mehrgipflig ist und mit welchem mathematischen Modell die Verteilung beschrieben werden könnte.

Mit der Darstellung des Intervallhistogrammes wäre nun eine Spikefolge vollständig beschrieben, wenn man davon ausgehen könnte, daß die zeitliche Aufeinanderfolge bestimmter Intervallfolgen zufällig wäre, wenn also die Länge eines bestimmten Intervalles völlig unabhängig von der der vorhergehenden Intervalle wäre. Um diese Frage entscheiden zu können, wurden verschiedene Methoden angewandt, die geeignet sind, solche Zusammenhänge darzustellen:

4. Serienkorrelationskoeffizienten

Der Koeffizient $R(k)$ gibt an, wie stark die Länge des Intervalles T_n von der Länge des Intervalles T_{n-k} abhängt. R kann Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. $R = +1$ bedeutet, daß auf ein langes Intervall T_{n-k} auch mit größter Wahrscheinlichkeit ein langes Intervall T_n folgt, während bei $R = -1$ auf ein langes T_{n-k} häufig ein kurzes T_n folgt. Bei $R = 0$ besteht kein Zusammenhang zwischen T_{n-k} und T_n . Abb. 6 zeigt die Anwendung dieser Methode bei der Burstentladung eines Kaltrezeptors. Die Koeffizienten wurden berechnet für k von 0 bis 19 und graphisch dargestellt.

Bei der Interpretation dieser Koeffizienten muß beachtet werden, daß Korreliertheit, d. h. $R \neq 0$ und Abhängigkeit bzw. Unabhängigkeit im statistischen Sinne nicht synonym sind. Sind die Daten korreliert, so ergibt sich auch statistische Abhängigkeit, keine Korrelation bedeutet jedoch

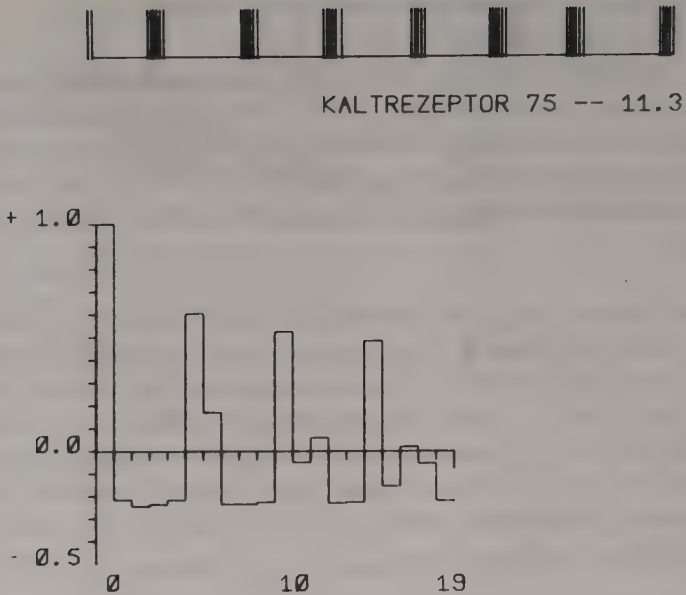


Abb. 6 : Serienkorrelationskoeffizienten bei der Burstentladung eines Kaltrezeptors (dynamische Phase)
oben: kurzer Abschnitt aus der analysierten Aktionspotentialfolge (schematisch gezeichnet)
unten: Serienkorrelationskoeffizienten 0. bis 19. Ordnung. Maxima bei 5 und 6 bzw. deren Vielfachen geben die Anzahl der Impulse pro Burst in der untersuchten Intervallfolge an.

nicht, daß die Daten unabhängig sind. Es könnte ein komplizierter nichtlinearer Zusammenhang vorliegen, der mit dieser Methode nicht erfaßt wird.

5. Verbundintervallhistogramm

Um auch solche Zusammenhänge nicht zu übersehen, wurden Verbundintervallhistogramme gezeichnet. Bei dieser Darstellungsform wird in der X-Achse die Länge des k-ten Intervalles aufgetragen und in der Y-Achse die Länge des nächstfolgenden ((k+1)ten) Intervalles (Abb. 7). Bei Verbundintervallhistogrammen höherer Ordnung wird in der

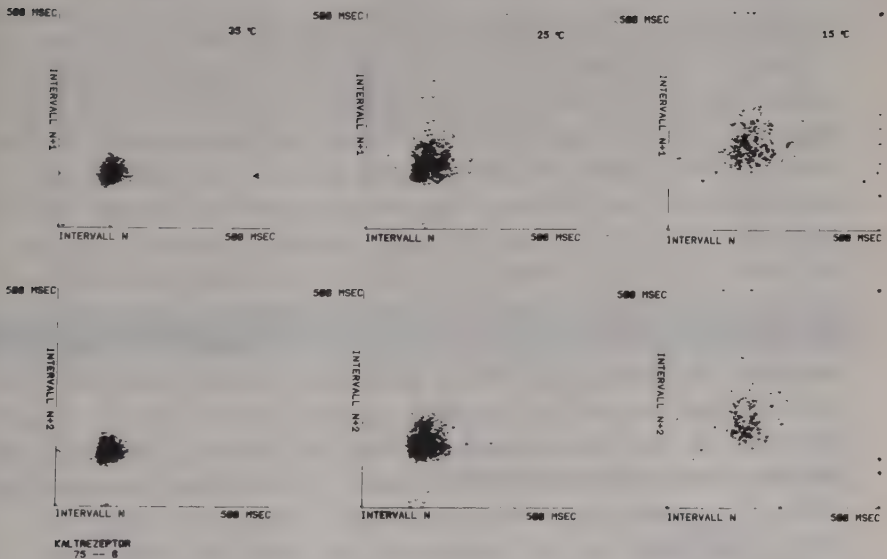


Abb. 7 : Verbundintervallhistogramme erster und zweiter Ordnung der Entladung eines Kaltrezeptors bei verschiedenen Adaptationstemperaturen. Bei diesen Daten ist kein besonderer Zusammenhang zwischen aufeinanderfolgenden Intervallen im Histogramm erkennbar.

Y-Achse das $k+2$ te, $k+3$ te usw. Intervall abgetragen.

Mit den bisher beschriebenen Programmen konnte nur die statische Aktivität der Neurone bei verschiedenen Temperaturen untersucht werden, denn alle Methoden gewinnen ihre Aussagekraft aus der Darstellung sehr vieler nacheinanderfolgender Intervalle. Im Bereich dieser Intervallfolge muß der Entladungsprozeß stationär sein.

2.6.2. dynamische Entladung

Zur Darstellung veränderlicher Verläufe in der Entladung - also für die dynamische Phase nach dem Temperatursprung - wurden zwei andere Methoden programmiert. Die erste Darstellung ist auch bei der nicht-maschinellen Datenanalyse üblich. Die Impulsfrequenz pro Zeiteinheit wird in der Ordinate gegenüber der Zeit in der Abszisse dargestellt. Diese Funktion wird auf dem Plotter als Treppenfunktion dargestellt, wobei die Länge der Zeitintervalle, über die die Spikes gezählt werden, zwischen 100 msec und mehreren Minuten wählbar ist. Aus dieser Darstellung kann dann auch die maximale Entladung während der dynamischen Phase abgelesen werden. Hierbei sind jedoch etwas andere Bedingungen gegeben als bei der manuellen Analyse, da der Zählvorgang fortlaufend erfolgt und nicht genau mit dem Reiz synchronisiert ist, wie das bei der konventionellen Auswertung meist geschieht. Wenn die dynamische Phase sehr kurz ist im Verhältnis zur Länge der Zählintervalle bekommt man niedrigere Werte als bei der manuellen Analyse, denn es ist möglich, daß die kurze hochfrequente Entladung auf zwei Zählintervalle verteilt wird. Dieser Fehler wirkt sich aber nur im ersten Zählintervall nach einem Temperatursprung aus. Er kann umgangen werden, indem man die Zählintervalle sehr klein wählt (200 msec). Weiterhin ist es möglich, eine Synchronisation durch visuelle Kontrolle auf dem Monitor vorzunehmen.

Bei der zweiten Darstellungsform, dem Momentanfrequenzhistogramm, wird wieder in der Abszisse die Zeit und in der Ordinate die Frequenz dargestellt. Die Aktionspotentiale werden jedoch nicht über ein längeres Zeitintervall gezählt, sondern die Entladungsfrequenz wird für jedes Intervall gesondert ausgerechnet ($F=1/T_k$) und als Punkt geplottet. Diese Punktwolken haben gegenüber der vorherigen Darstellung den Vorteil, daß auch Strukturen der Spikefolge sichtbar gemacht werden, die sich in der normalen Frequenzdarstellung nicht zeigen. Die Burstentladung des Kaltrezeptors kommt z. B. in der Frequenzdarstellung gar nicht zum Ausdruck, da die Zählintervalle länger sind als ein gesamter Burst, während sich bei der Momentanfrequenz zwei verschiedene Punktwolken ergeben für die Interburst- und für die Intraburstintervalle (Abb. 8).

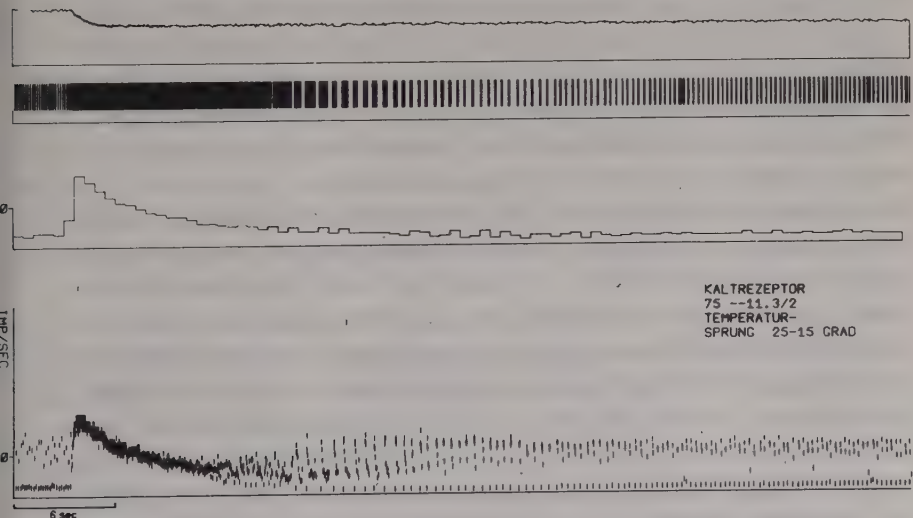


Abb. 8 : Entladung eines Kaltrezeptors nach Temperatursprung.
von oben nach unten: 1. Reiztemperatur, 2. Aktions-
potentialfolge (schematisch), 3. Frequenzverlauf,

3. Ergebnisse

Da es das Ziel dieser Arbeit war, genauere Informationen über die Verschaltung thermorezeptiver Afferenzen im ersten zentralen Neuron zu gewinnen, wurde die Registrierung möglichst vieler Neurone im Trigeminskern angestrebt, wohingegen die Registrierung peripherer Rezeptoren mehr exemplarisch erfolgen konnte, da die Rezeptoreigenschaften seit vielen Jahren genau bekannt sind. Es zeigte sich im Verlauf der Untersuchung, daß die Ableitung der Neurone im Trigeminskern mit großen technischen Schwierigkeiten verbunden war, sodaß die Gesamtzahl der registrierten Neurone relativ klein blieb.

Es sind vor allem drei Gründe, die die Registrierung zentraler Neurone der Temperaturbahn besonders erschwert haben:

1. Die Amplitude der Aktionspotentiale zentraler Neurone, die auf thermische Reizung der Haut reagieren, ist sehr viel kleiner als die der umgebenden mechanorezeptiven Neurone. Schon das Auffinden der Neurone ist dadurch erschwert; ein genügend großer Signal-Rauschabstand für erfolgreiche Registrierungen erfordert wahrscheinlich einen so geringen Abstand zwischen Zellkörper und Elektroden spitze, daß dieser Zustand nur selten erreicht wird.
2. Die mechanische Stabilität in der untersuchten Region des Hirnstammes ist nicht gut; durch Pulsation der A. basilaris und durch Atembewegungen, die sich auf den Hirnstamm übertragen und zu Verschiebungen der Elektroden spitze führen, kommt es häufig zu einer Verschlechterung des Signal-Rauschabstandes und damit zum Abbruch begonnener Registrierungen.
3. Die Neurone liegen offenbar nicht regellos zwischen den mechanorezeptiven Neuronen verteilt, sondern sind in Zellgruppen angeordnet. Bisher gibt es keine Möglichkeit, solche Zellgruppen gezielt mit der Mikroelektrode aufzusuchen.

3.1. Registrierte Neurone

Insgesamt wurden 40 Kaltneurone gefunden, von denen die rezeptiven Felder bestimmt werden konnten. Bei 12 dieser Neurone wurde zusätzlich das Entladungsverhalten genau untersucht. Hierbei wurden nur Neurone berücksichtigt, bei denen mindestens eine komplette Reizserie (27 Minuten) erfolgreich durchgeführt werden konnte. Einige dieser Neurone konnten über wesentlich längere Zeit (bis zu 8 Stunden) registriert werden.

Bei allen Versuchen wurden insgesamt nur zwei zentrale Warmneurone im Trigeminuskern gefunden. Sie wurden beide bei der gleichen Katze während der gleichen Mikroelektrodenpenetration gesehen. Das Signal war in beiden Fällen so klein, daß keine auswertbaren Registrierungen vorliegen.

Im Ganglion Gasseri wurden 14 Kaltrezeptoren gefunden, von denen 8 registriert wurden. Ihr Auffinden war wesentlich einfacher als die Registrierung im Trigeminuskern und auch die mechanische Stabilität war ausgezeichnet. Es muß allerdings betont werden, daß die Ableitung mit Mikroelektroden im Ggl. Gasseri bei weitem nicht so erfolgreich ist wie die Präparation von Einzelfasern am Nerven. Warmrezeptoren konnten bisher mit dieser Methodik noch gar nicht registriert werden.

Auf Grund der vorliegenden Erfahrungen können bei der verwendeten Technik etwa folgende Zahlen angenommen werden für die Zahl der gelungenen Registrierungen, wobei pro Tierversuch zwischen 20 und 36 Stunden aufgewandt wurden:

Trigeminuskern: 1 Neuron pro 2 Tiere,
Ggl. Gasseri : 2-3 Neurone pro Tier.

Demgegenüber soll es mit der Einzelfaserpräparation möglich sein, mehr als 10 Rezeptoren pro Tier zu untersuchen bei einer Versuchsdauer von 8 bis 14 Stunden (Hensel, pers. Mitteilung).

3.2. Lokalisation der Neurone

Alle untersuchten Neurone im Trigeminskern lagen im Gebiet des Nucleus interpolaris. Ob Kalt- oder Warmneurone auch an anderer Stelle im Trigeminskern zu finden sind, wurde nicht untersucht.

Die Neurone waren nicht an allen Stellen des Kernes mit gleicher Häufigkeit zu finden. Im zentralen Teil des Kernes konnten nur Neurone gefunden werden, die auf mechanische Reizung der Haut reagierten. Fast alle auf thermische Reizung reagierenden Neurone lagen an der Peripherie, entweder oberhalb oder unterhalb des Kernes; am besten aber waren sie an seiner lateralen Fläche zu finden. Deshalb wurde vorwiegend am lateralen Rand des Kernes mit der Mikroelektrode gesucht.

Bei einigen Tieren wurde der Hirnstamm intravital bei liegender Mikroelektrode fixiert, um die abgeleiteten Neurone genauer lokalisieren zu können. Die Elektrodenspitzen lagen bei den so untersuchten Neuronen an der lateralen Oberfläche des Kernes.

Es kann nicht sicher gesagt werden, ob sich die Neurone in einer Zellschicht befinden, die an der Oberfläche des Kernes liegt, oder ob sie sich zwischen den umgebenden Fasern des Tractus spinalis n. trig. befinden.

Kaltneurone zeichnen sich gegenüber den Neuronen, die auf mechanische Reizung reagieren, durch ihre Spontanaktivität aus. Durch die akustische Wiedergabe der abgeleiteten Signale konnte diese Aktivität schon erkannt werden, wenn die Elektrodenspitze noch nicht in unmittelbarer Nähe der Zellen war und die Aktionspotentiale noch nicht auf dem Oszillographen zu sehen waren. Deshalb lassen sich auch ungefähre Angaben machen über die Lage solcher Kaltneurone, die nicht registriert werden konnten und von denen auch das rezeptive Feld

nicht genau bekannt ist. An Stellen, an denen ein Kaltneuron abgeleitet wurde, war häufig solche Hintergrundaktivität von anderen Kaltneuronen zu hören, während an den meisten anderen Stellen überhaupt keine spontane Hintergrundaktivität hörbar war. Man kann deshalb vermuten, daß die Neurone nicht regellos verteilt liegen, sondern in Gruppen angeordnet sind. Dafür spricht auch, daß bei einigen Versuchen mehrere Kaltneurone nacheinander registriert werden konnten, während bei den meisten Versuchen trotz konstanter sonstiger Bedingungen überhaupt keine Kaltneurone gefunden wurden.

Anfangs wurde versucht, die abgeleiteten Neurone auch nach den stereotaktischen Koordinaten der Mikroelektrode zu lokalisieren. Es zeigte sich jedoch, daß die vertikalen Koordinaten des Trigeminskernes häufig gar nicht mit den Angaben des Atlas (Berman 1968) übereinstimmten. Insbesondere bei jungen Tieren waren die vertikalen Koordinaten völlig unbrauchbar; außerdem entwickelte sich gelegentlich nach der Operation ein leichtes Ödem des Hirnstammes, das ebenfalls zu unkontrollierbaren Verschiebungen im Koordinatensystem führte. Lokalisationsversuche an Hand der Koordinaten erscheinen nur dann sinnvoll, wenn das Koordinatensystem individuell bei jeder Katze angepaßt wird, indem man die relativen Koordinaten bezüglich bestimmter markanter Punkte (Obex, Trigeminskernoberkante, Mediallinie etc.) angibt.

Die Zellkörper der abgeleiteten peripheren Kaltrezeptoren lagen in dem Teil des Ganglion Gasseri, der die Neurone des N. maxillaris enthält. Sie befanden sich im rostralen medialen Anteil dieses Segmentes, wo die Neurone des N. maxillaris oberflächlich von Fasern und Zellen des N. ophthalmicus überlagert sind.

3.3. rezeptive Felder

Die Lage der untersuchten rezeptiven Felder der Trigemuskernneurone geht aus Abb. 9 hervor. Hier sind auch die Felder der Neurone eingezeichnet, deren Entladungsverhalten auf Grund des geringen Signal-Rauschabstandes nicht quantitativ untersucht wurden. Insgesamt handelt es sich um die Felder von 40 Neuronen. Die Felder lagen auf dem Nasenrücken und an der Haut-Schleimhautgrenze von Nase, Lippe und Auge.

Die Größe der Felder war unterschiedlich. Es gab kleine Felder mit einem Durchmesser von etwa 1 mm (dies ist auf Grund der verwendeten Thermoden die untere Grenze der Meßgenauigkeit) und auch andere, die eine größte Länge von mehr als einem Zentimeter hatten. Viele Felder hatten keine scharfe Grenze, sondern gingen unscharf in die Umgebung über. Bei solchen Neuronen war die Empfindlichkeit im rezeptiven Feld inhomogen.

Die rezeptiven Felder der peripheren Rezeptoren waren punktförmig. Sie lagen um die Nasenöffnung oder am Lidrand. In einem Fall bestand das rezeptive Feld aus zwei empfindlichen Punkten, die durch eine unempfindliche Zone von ca. 1 mm Breite getrennt waren.

3.4. Entladungsverhalten

Sowohl die Kaltrezeptoren, die im Ganglion Gasseri abgeleitet wurden, als auch die untersuchten Kaltneurone im Trigemuskern zeigten eine Spontanaktivität, deren Frequenz von der Hauttemperatur abhängig war. Außerdem zeigten alle untersuchten Zellen eine dynamisch überschießende Entladung bei Abkühlung der Haut.

3.4.1. statische Entladung

Bei konstanter Hauttemperatur war das Entladungsverhalten der

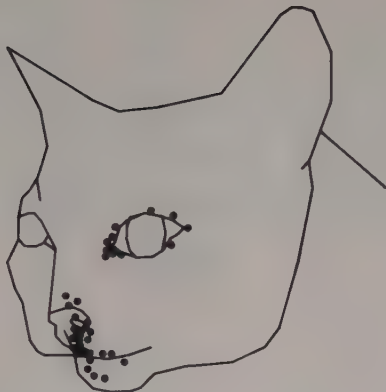


Abb. 9 : Lage der rezeptiven Felder aller im Trigeminskern untersuchten Neurone, die auf Abkühlung der Haut reagierten (Kaltneurone).

Die Punkte geben die Lage, nicht jedoch die Form der einzelnen Felder an.

meisten untersuchten Kaltrezeptoren regelmäßig mit konstanten Intervallen zwischen den Spikes. Die Häufigkeitsverteilung der Intervalllängen gleicht einer Normalverteilung mit geringer Streuung. Die Entladungsfrequenz der Rezeptoren ist von der Hauttemperatur im rezeptiven Feld abhängig. Sie ist am größten zwischen 25° und 35° C und nimmt sowohl bei höheren, als auch bei tieferen Temperaturen ab (Abb. 10).

Einige Kaltrezeptoren zeigen bei konstanter Hauttemperatur Burstentladung. Die Bursts bestehen aus zwei bis drei Impulsen und treten bei den Temperaturen 25° und 15° auf. Bei diesen Temperaturen ist deshalb das Intervallhistogramm bimodal (Abb. 11).

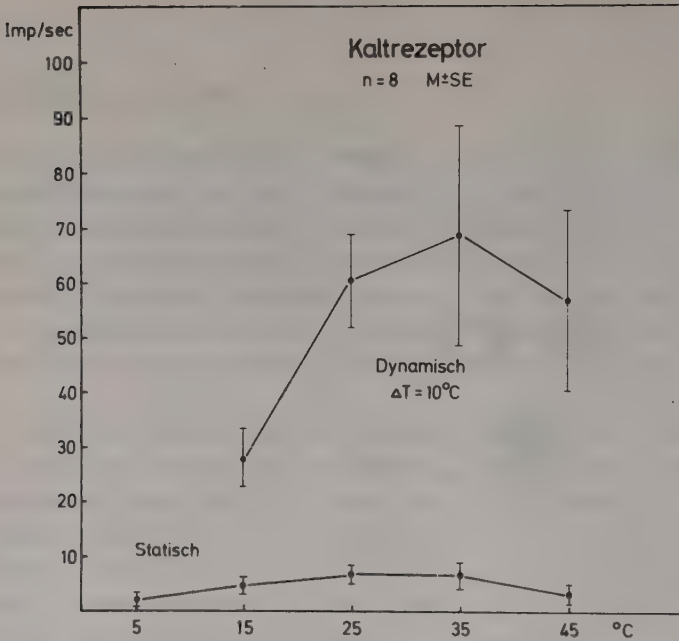


Abb.10: mittlere dynamische und statische Entladungsfrequenzen von acht Kaltrezeptoren bei verschiedenen Reiztemperaturen.

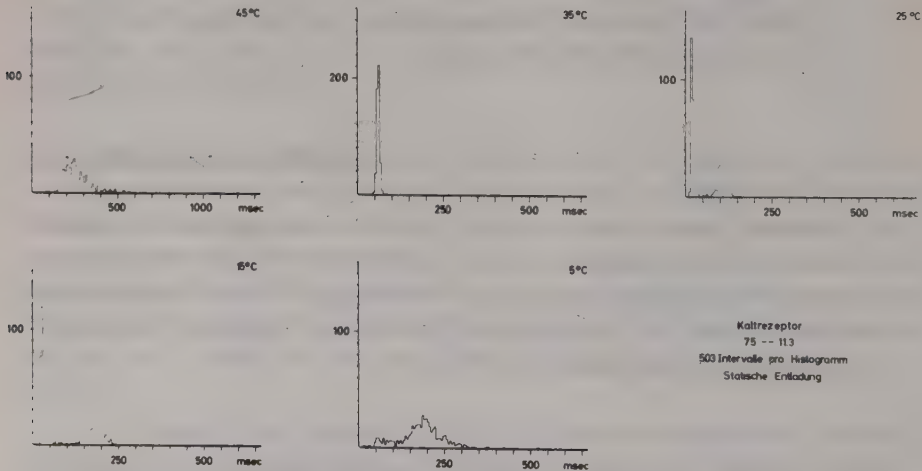


Abb.11: Intervallhistogramme der Spontanaktivität eines Kaltrezeptors bei verschiedenen Reiztemperaturen. Bei 25 und 15 Grad trat Burstentladung auf.

Bei den im Trigeminskern abgeleiteten Kaltneuronen ist das Entladungsverhalten sehr unregelmäßig. Man sieht im Intervallhistogramm, daß kleine Intervalle sehr häufig sind und große Intervalle ihrer Größe entsprechend seltener werden. Die Verteilungen ähneln einer Poisson- oder einer modifizierten Exponentialverteilung (Abb. 12). Bei einigen Neuronen traten sehr häufig Doppelspikes mit kurzen Intervallen auf (Abb. 13).

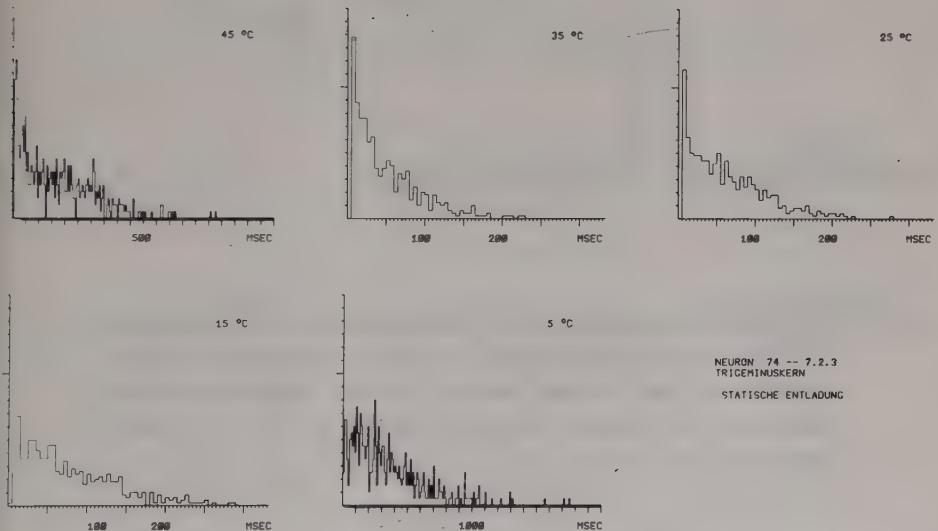


Abb.12: Intervallhistogramme der Spontanentladung eines Kaltneurons im Trigeminskern bei verschiedenen Reiztemperaturen.

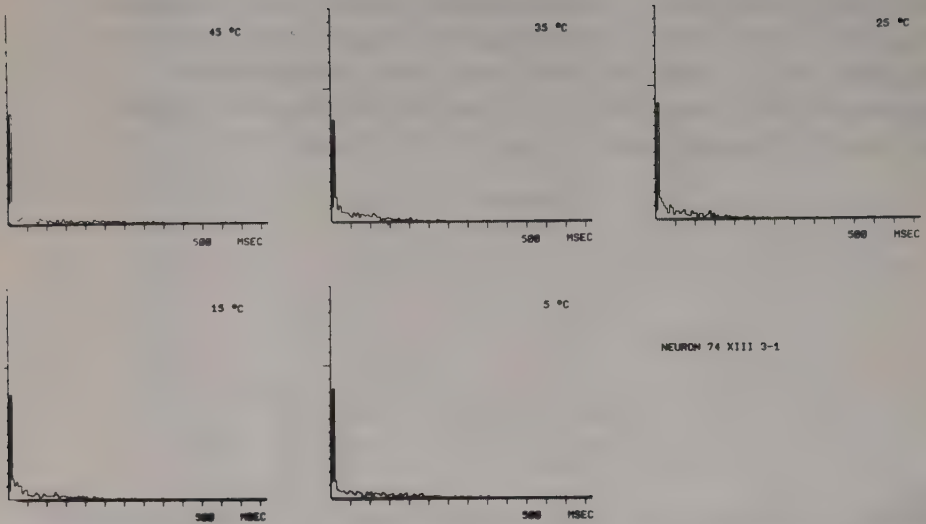


Abb.13: Intervallhistogramme der Spontanentladung eines Kaltneurons im Trigeminskern bei verschiedenen Reiztemperaturen. Bei diesem Neuron traten Doppelspike-Entladungen mit kurzen Intervallen bei allen Reiztemperaturen auf.

Die Temperatur-Frequenzbeziehung bei den Kaltneuronen im Trigeminskern ist der entsprechenden Kurve der Rezeptoren ähnlich (Abb. 14). Die Impulsfrequenzen liegen jedoch höher als bei Rezeptoren und das Entladungsmaximum ist zu tieferen Temperaturen verschoben. Bei einem der Neurone lag das Entladungsmaximum bei einer Reiztemperatur von fünf Grad.

Abb. 14 A

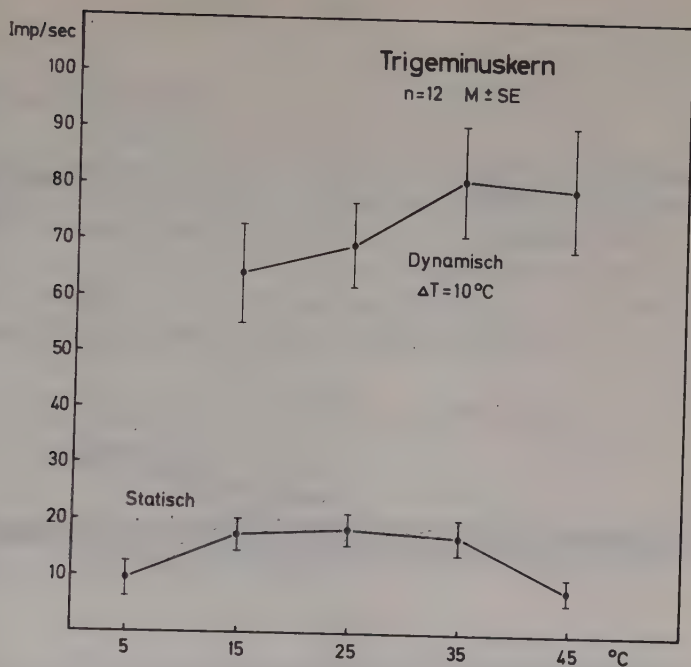


Abb. 14 B

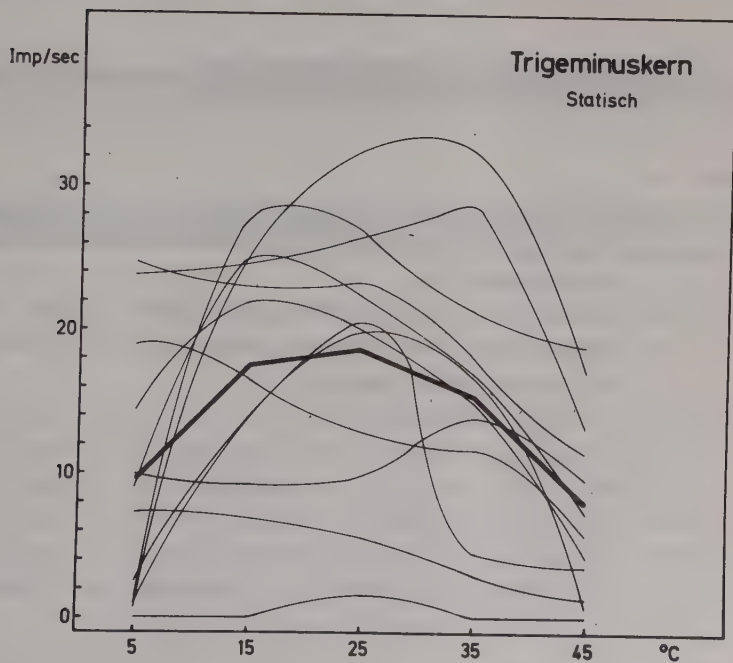


Abb. 14 C

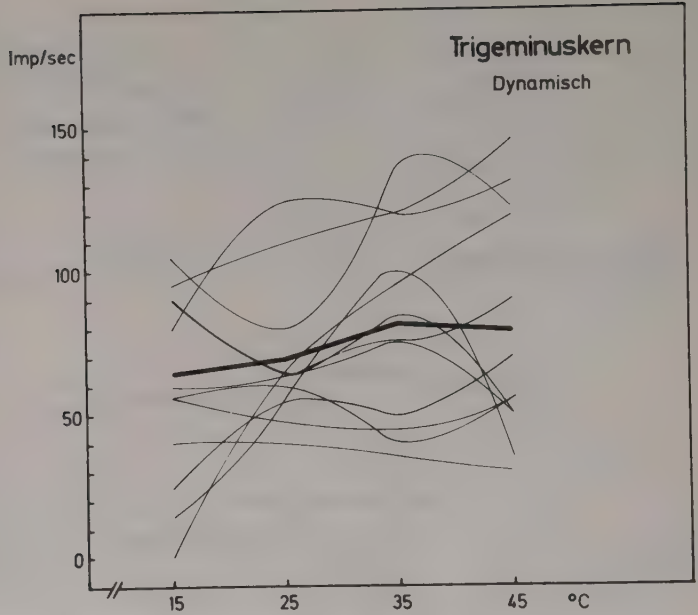


Abb. 14 :

- A : mittlere dynamische und statische Entladungsfrequenzen von 12 Kaltneuronen im Trigeminuskern als Funktion der Reiztemperatur.
- B: Statische Entladungsfrequenzen aller 12 Neurone.
- C: Dynamische Entladungsfrequenzen aller 12 Neurone beim 10^0 - Temperatursprung.

3.4.2. dynamische Entladung

Alle Kaltrezeptoren reagierten auf Abkühlung des rezeptiven Feldes um 10°C mit dynamischer Entladung. Mehrere Rezeptoren zeigten dabei Burstentladung (Abb. 15). Die maximalen Entladungsfrequenzen lagen im Mittel je nach Adaptationstemperatur zwischen 25 und 70 Impulsen pro Sekunde (Abb.10). Alle Rezeptoren wurden durch Erwärmung des Feldes gehemmt.

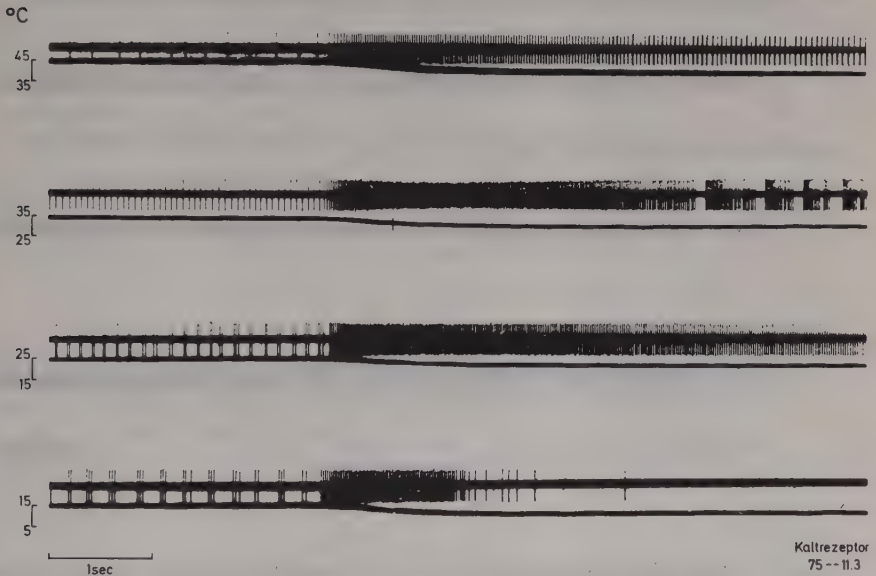


Abb.15: Originalregistrierung der dynamischen Entladung eines Kaltrezeptors während der Temperatursprünge einer Reizserie. Beim Sprung von 45° nach 35° entlädt der Rezeptor mit Doppelspikes, beim Sprung von 35° nach 25° mit größeren Bursts. Bei 25° und 15° kommen auch Bursts während der stationären Entladung vor.

Auch die Trigeminskern-Neurone reagierten dynamisch auf Abkühlung (Abb. 16) und wurden durch Erwärmung des rezeptiven Feldes gehemmt (Abb. 17). Die mittlere dynamische Entladungsfrequenz lag zwischen 60 und 80 Impulsen pro Sekunde (Abb. 14).

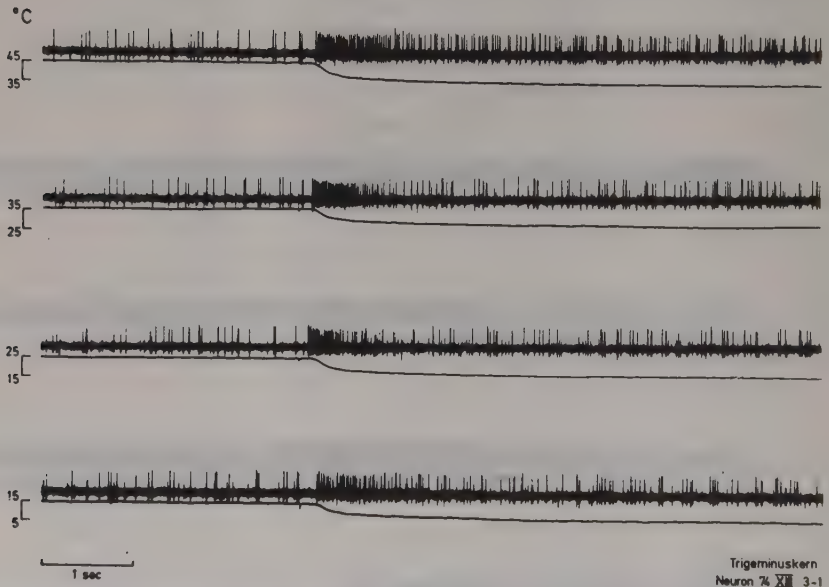


Abb. 16: Originalregistrierung der dynamischen Entladung eines Kaltneurons im Trigeminskern während der Temperatursprünge einer Reizserie.

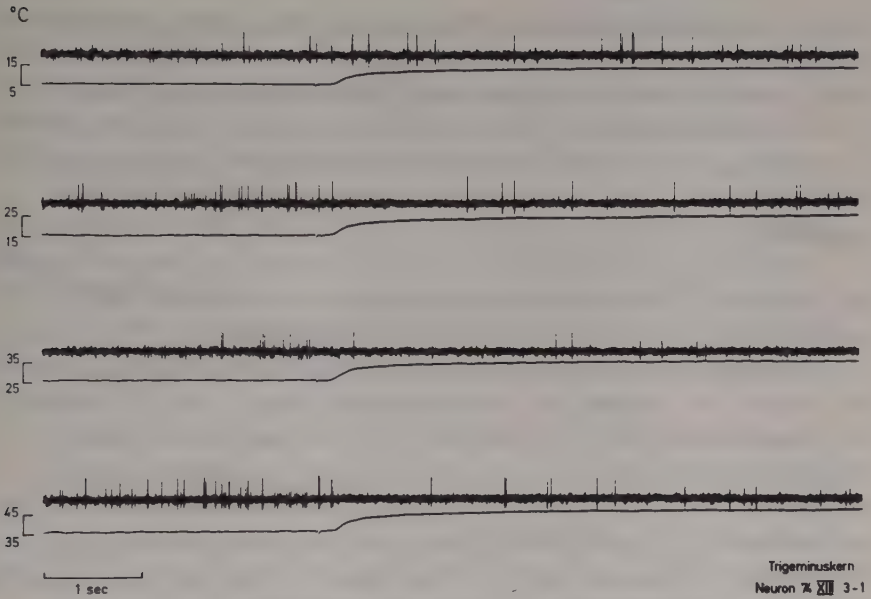


Abb. 17: Originalregistrierung der Hemmung der Spontanentladung eines Neurons im Trigeminuskern bei Erwärmung des rezeptiven Feldes.

3.5. Entladungsmuster

Die zur Verfügung stehenden Methoden gestatteten die Analyse von Entladungsmustern nur bei stationärer Entladung, nicht aber in der dynamischen Phase nach Temperaturreizen. Dynamische Entladungsmuster lassen sich nur in der Originalregistrierung oder in der Momentanfrequenzdarstellung qualitativ beurteilen. Auf sie wird im folgenden nicht weiter eingegangen.

Für die Analyse von Entladungsmustern bei statischen Prozessen eignet sich besonders die Serienkorrelation. Sie liefert beim burstenden Kaltrezeptor ein deutliches Maximum, das die Anzahl der Spikes pro Burst angibt (vergl. Abb. 6). Bei den abgeleiteten Rezeptoren kamen bei der statischen Impulsentladung nur Bursts vor, die aus zwei oder höchstens drei Impulsen bestanden. Bursts mit wesentlich mehr Impulsen traten nur während der dynamischen Phase auf. Bei Rezeptoren, die keine Burstentladung zeigten, fand sich in der Serienkorrelation kein signifikantes Maximum. Auch die Verbundintervallhistogramme ergaben keinen Anhaltspunkt für besondere Entladungsmuster bei diesen Rezeptoren (vergl. Abb. 7).

Im Gegensatz zur Burstentladung mancher Kaltrezeptoren konnten bei der Spontanentladung der Trigeminuskern-Kaltneurone bei der visuellen Beurteilung der Originalregistrierungen keine Entladungsmuster festgestellt werden; die Entladung war völlig unregelmäßig. Die Errechnung der Serienkorrelationskoeffizienten sollte mithelfen, auch solche Entladungsmustertypen aufzufinden oder auszuschließen, die visuell nicht erkannt werden konnten. Die Serienkorrelationskoeffizienten erster Ordnung von 17 Reizserien an insgesamt 8 verschiedenen Neuronen wurden gemittelt und als Funktion der Reiztemperatur dargestellt. Die mittleren Koeffizienten lagen bei allen Temperaturen zwischen -0.14 und -0.22 und waren alle signifikant von Null verschieden. Die Länge eines bestimmten Intervalles war also

in gewissem Umfang determiniert durch die Länge des vorhergehenden Intervalles. Wie bei der Entladungsfrequenz fand sich auch bei den Serienkorrelationskoeffizienten erster Ordnung eine glockenförmige Kurve für den Zusammenhang zwischen Reiztemperatur und Koeffizienten. Der größte negative Koeffizient trat bei 35° auf.

Bei mehreren Neuronen wurden die Verbundintervallhistogramme erster und zweiter Ordnung für alle Temperaturen gezeichnet (Abb. 18). Hierbei zeigten sich keine besonderen Entladungsmuster, auch die aufgeführten Serienkorrelationskoeff. ließen sich nicht durch die Verbundintervallhistogramme interpretieren.

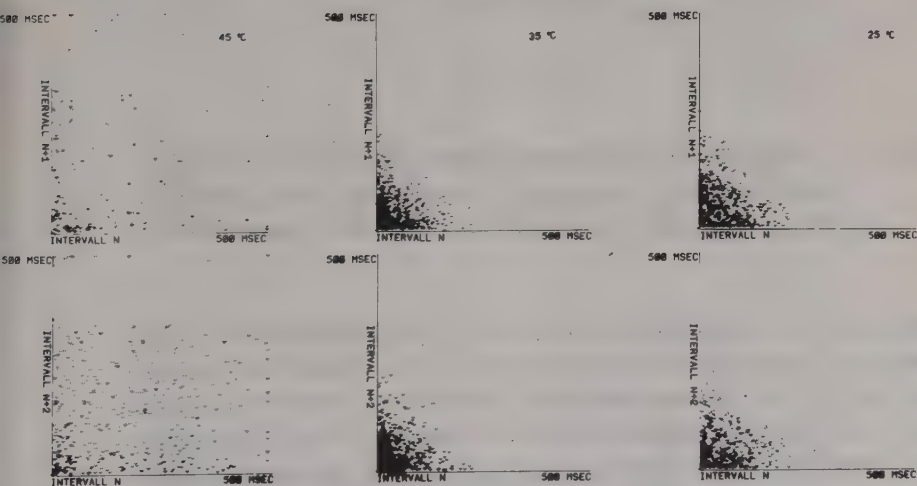


Abb. 18 A

Abb. 18 B



Abb. 18 : Verbundintervallhistogramme erster und zweiter Ordnung der Spontanentladung eines Kaltneurons im Trigemuskern bei verschiedenen Reiztemperaturen.

Bei zwei der untersuchten Neurone im Trigemuskern traten gehäuft Doppelspike-Entladungen auf. Von einem der Neurone (74 -- 13.3.1) liegen insgesamt Daten von sieben Reizserien vor. Das Neuron zeigte in allen Reizserien und bei allen Reiztemperaturen diesen Entladungstyp. Bei Neuron 74 -- 17.1.1 trat die Doppelspike-Entladung ebenfalls auf, allerdings nur bei 45°. 35° und 5° C. Im Verbundintervallhistogramm (Abb. 19) zeigt sich die Doppelspike-Entladung durch den geringen Abstand aller Punkte von den Koordinatenachsen: lange

Intervalle folgen nur auf sehr kurze Intervalle, sehr kurze Intervalle folgen auf längere Intervalle.

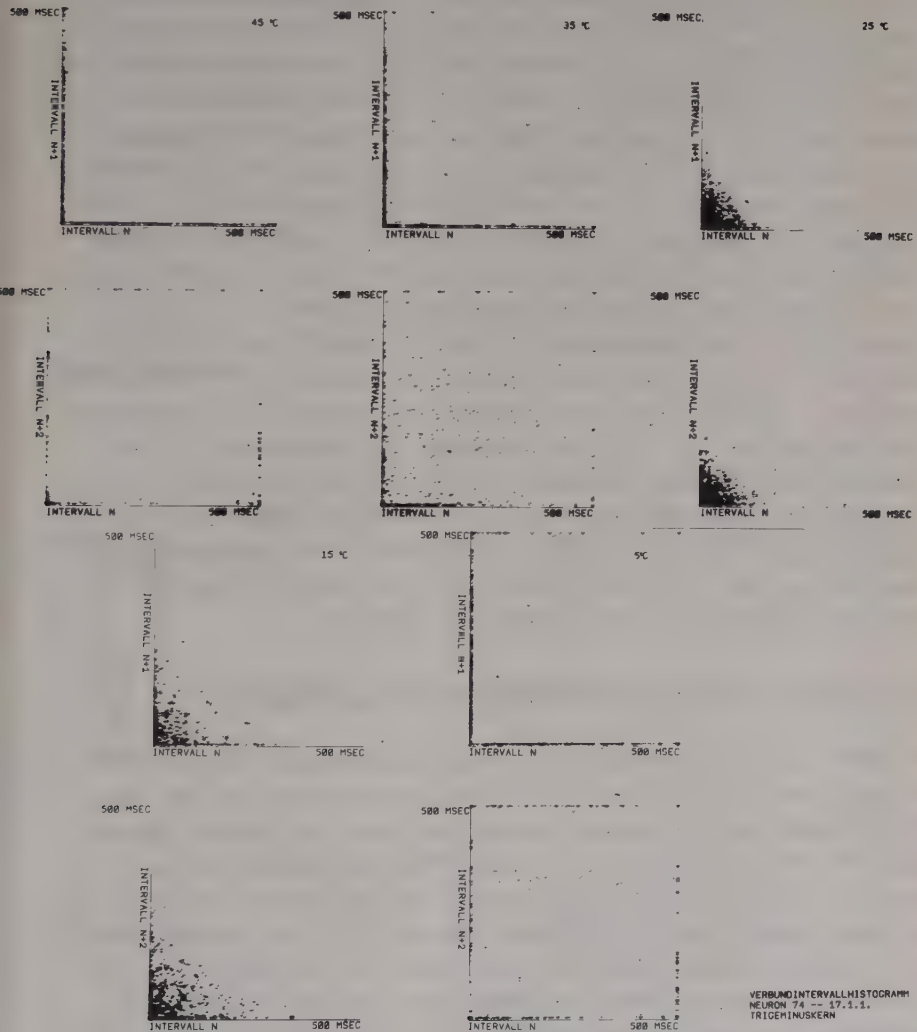


Abb. 19: Verbundintervallhistogramme erster und zweiter Ordnung der Spontanentladung eines Kaltneurons im Trigeminskern bei verschiedenen Reiztemperaturen. Doppelspike-Entladung bei 45, 35 und 5 Grad.

3.6. Umfeldreizung

Bei Kaltneuron 74 -- 23.4 wurde das rezeptive Feld, das am Augenlid lag. mit der Thermode auf konstanter Temperatur gehalten und dann Temperaturreize am Nasenrücken appliziert. (Abb. 20). Der Nasenrücken wurde mit dem Wärmestrahler erwärmt oder mit Eis gekühlt. Kühlen des Nasenrückens hemmte die Spontanaktivität, Erwärmen führte zu einem Frequenzanstieg. Der Effekt war bei diesem Neuron oft reproduzierbar. Bei zwei anderen Neuronen wurde das Umfeld mit der Thermode gereizt. Kleine Temperaturänderungen zwischen 25° und 45° hatten keinen deutlichen Effekt. Große Temperaturänderungen (5° , 50°) änderten die Impulsfrequenz in der gleichen Weise wie bei Neuron 74 -- 23.4. Die Änderung war jedoch nicht so ausgeprägt und trat nur kurze Zeit nach dem Temperatursprung auf. Wahrscheinlich ist die Tiefe der Narkose von Bedeutung für das Vorhandensein dieses Hemmphänomenes. Die Narkose war bei der Registrierung von Neuron 74 -- 23.4 so flach, daß sich das Tier bewegte. Bei tiefer Narkose konnte diese Hemmung niemals gesehen werden, sie trat jedoch auch bei flacher Narkose nicht bei allen daraufhin untersuchten Zellen auf.

3.7. Neurone, die auf Erwärmung der Haut reagieren

Es wurden bei allen Versuchen insgesamt nur zwei Neurone im Trigeminskern gefunden, die auf schwache Erwärmung der Haut mit dynamischer Entladung reagierten, also peripheren Warmrezeptoren entsprechen. Diese beiden Neurone wurden bei der gleichen Katze während der gleichen Mikroelektrodenpenetration in einer Region des Hirnstammes gesehen, in der außerordentlich viel Hintergrundaktivität von Kaltneuronen zu finden war und in der auch vier Kaltneurone abgeleitet werden konnten. Es erscheint so, als ob die Warmneurone an den gleichen Stellen vorkommen, an denen auch Kaltneurone gefunden werden.

Die Amplitude der Aktionspotentiale der Warmneurone war noch

wesentlich kleiner als die der Kaltneurone. Deshalb konnte keine Registrierung durchgeführt werden, die sich zur quantitativen Analyse eignete. Die rezeptiven Felder beider Neurone lagen am Nasenrücken. Obwohl sie nicht ganz exakt bestimmt werden konnten, ist doch sicher, daß sie größer waren als Felder peripherer Warmrezeptoren. Der Durchmesser betrug etwa 5 bis 10 mm.

Laterale Hemmung

XXIII 4

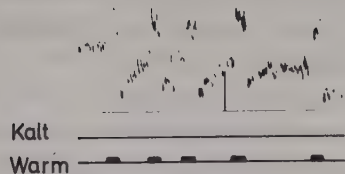
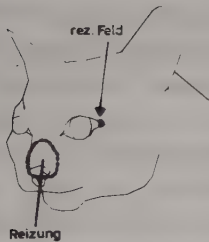


Abb. 20 : Laterale Hemmung bei einem Kaltneuron im Trigemuskern. links: rezeptives Feld und Ort der thermischen Reizung. rechts: Änderung der Impulsfrequenz bei kurzen Kalt- und Warmreizen.

4. Diskussion

Diese Untersuchung hat gezeigt, daß es bei der Katze im Nucleus interpolaris des Trigeminuskernes Zellen gibt, die spezifisch auf thermische Reizung der Haut reagieren.

Die auf Abkühlung reagierenden Zellen - zentrale Kaltneurone - lassen sich auf Grund ihrer Eigenschaften eindeutig von peripheren Kaltrezeptoren unterscheiden. Bei allen Kaltneuronen findet man eine unregelmäßigere Spontanaktivität und eine höhere Entladungsfrequenz als bei peripheren Kaltrezeptoren. Einige Neurone haben wesentlich größere rezeptive Felder als Rezeptoren und können durch Umfeldreizung gehemmt werden.

Die Existenz von spezifisch auf Erwärmung der Haut reagierenden Neuronen im Trigeminuskern - zentrale Warmneurone - kann als wahrscheinlich gelten. Die gefundenen Zellen unterscheiden sich durch die Größe ihres rezeptiven Feldes deutlich von peripheren Warmrezeptoren. Wegen des unzureichenden Signal-Rauschabstandes kann jedoch nicht mit Sicherheit behauptet werden, daß es sich bei den Registrierungen um zentrale Warmneurone und nicht um die gleichzeitige Registrierung mehrerer peripherer Warmrezeptoren handelt. Eine solche gleichzeitige Registrierung von mehreren Axonen könnte die Größe des rezeptiven Feldes ebenfalls erklären.

Bei der durchgeführten Versuchsserie ist die Anzahl der gefundenen Neurone klein im Verhältnis zum Zeitaufwand der Experimente. Im Durchschnitt erforderte das Auffinden eines registrierfähigen Neurons etwa 40 bis 50 Stunden tierexperimenteller Arbeit. Man muß auch bei den beschriebenen technischen Schwierigkeiten zusätzlich vermuten, daß Kalt- und besonders Warmneurone im Nucleus interpolaris selten sind.

Der Nucleus interpolaris war zur Registrierung gewählt worden weil Fruhstorfer und Hensel (1973) bei systematischer Durch-

suchung des gesamten Trigeminskernes nur dort zentrale Kaltneurone registrieren konnten. Auch klinische Untersuchungen machten es wahrscheinlich, daß der Nucleus interpolaris eine Funktion für die Thermosensibilität hat. Zwar wird seine Hauptbedeutung gesehen als Ursprungskern für Fasern, die zur Kleinhirnrinde ziehen (Darian-Smith 1973), daneben weiß man aber schon seit vielen Jahren, daß bei Patienten mit Thrombose der A. cerebellaris posterior inferior oder nach Tractotomie zwar ein kompletter Ausfall der Schmerzempfindung auftritt, die Thermosensibilität jedoch nicht vollständig betroffen sein muß (Spiller 1915, Smyth 1939, Grant et al. 1940, Weinberger und Grant 1942, Kunc 1966, Kunc 1970). Spiller schloß schon 1915 hieraus, daß die Thermosensibilität von den Strukturen des spinalen Trigeminskernes verarbeitet wird, die am weitesten rostral liegen, also dem Nucl. interpolaris.

Mosso und Kruger (1972) fanden auch im caudalen Anteil des Trigeminskernes der Katze Neurone, die spezifisch auf Abkühlung der Haut reagierten. Man kann daher annehmen, daß möglicherweise an anderen Stellen des Trigeminskernes diese Neurone häufiger aufzufinden sind als im Nucleus interpolaris.

4.1. Informationsverarbeitung am ersten zentralen Neuron

Der Vergleich der Trigeminskern-Neurone mit peripheren Kaltrezeptoren zeigt mehrere Gemeinsamkeiten:

1. Beide Zellpopulationen sind nicht durch mechanische Reizung der Haut zu erregen,
2. beide Zellpopulationen zeigen eine Spontanaktivität, deren Frequenz von der Hauttemperatur abhängig ist,
3. beide zeigen dynamische Aktivierung durch Abkühlung der Haut und Hemmung beim Erwärmen,
4. die Abhängigkeit der Spontanaktivität von der Hauttemperatur ergibt im Mittel bei beiden Zelltypen einen glockenförmigen Kurvenverlauf.

Neben diesen Gemeinsamkeiten gibt es jedoch eine Reihe von Unterschieden, die einen Hinweis geben auf die Informationsverarbeitung am ersten zentralen Neuron der Temperatursinnesbahn.

4.1.1. rezeptive Felder

Bei einem Teil der zentralen Kaltneurone im Trigeminskern sind die rezeptiven Felder wesentlich größer als bei peripheren Kaltrezeptoren. Daraus kann man schließen, daß eine Konvergenz-Verschaltung mehrerer Rezeptoren auf ein zentrales Neuron vorliegt. Die Anzahl der Rezeptoren, die durchschnittlich auf ein zentrales Kaltneuron konvergieren, läßt sich aus den vorliegenden Ergebnissen noch nicht abschätzen.

4.1.2. statische Entladung

Die Temperatur, bei der maximale statische Entladung auftritt, ist bei den Kaltneuronen im Trigeminskern im Vergleich mit den Rezeptoren zu tieferen Temperaturen verschoben. Dieser Effekt, der zunächst unverständlich erscheint, läßt sich vermutlich durch technische Probleme bei der thermischen Reizung des rezeptiven Feldes erklären. Da die rezeptiven Felder der zentralen Kaltneurone größer sind als die der Rezeptoren, konnte mit der kreisförmigen starren Reizfläche der vorhandenen Thermode nicht jede Stelle des rezeptiven Feldes optimal erreicht werden. Man muß annehmen, daß sich Teile des rezeptiven Feldes auf einer Temperatur befanden, die zwischen der Reiztemperatur und der normalen Hauttemperatur lag, weil sie nicht der Thermodenoberfläche direkt auflagen. War die Thermode sehr kalt, so wurden zwar die Rezeptoren, die der Reizfläche unmittelbar anlagen, weitgehend gehemmt, andere Teile des rezeptiven Feldes hatten jedoch möglicherweise eine Temperatur zwischen 20° und 25° , sodaß die dort liegenden Rezeptoren maximal aktiv waren. Man könnte vermuten, daß die Frequenzen bei Reizung der gesamten Gesichts-

haut mit der entsprechenden Temperatur den Werten peripherer Rezeptoren ähnlicher wären.

Auch bei Ableitung von Mehrfaserpräparationen peripherer Kaltrezeptoren im N. infraorbitalis sieht man eine ähnliche Verschiebung der Temperatur-Frequenzkurven, wenn man die Gesamtentladungsfrequenz aller Rezeptoren betrachtet. Dieser Effekt wurde schon 1951 von Hensel und Zotterman und 1952 von Hensel(B) beschrieben, jedoch wurde seine Ursache damals nicht erkannt. Eine zusätzliche Verstärkung dieses Effektes ist möglicherweise deshalb aufgetreten, weil wir uns bemüht haben, die Thermode ohne jeden Druck auf die Haut aufzusetzen. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß die Aktivität von Kaltrezeptoren durch Druck der Thermode gehemmt werden konnte (Abb. 21).

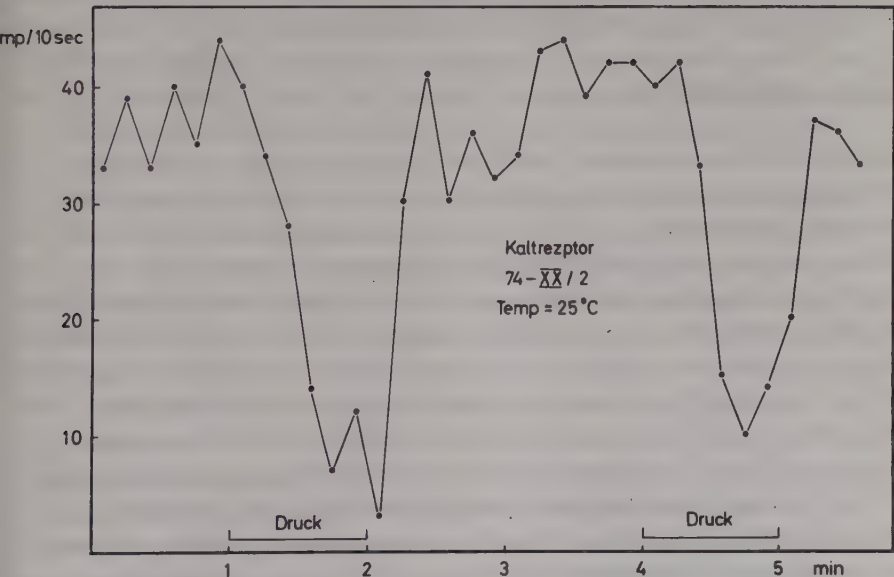


Abb. 21: Hemmung der Spontanentladung eines Kaltrezeptors durch stärkeren Anpreßdruck der Thermode (unveröff.).

4.1.3. Umfeldhemmung

Wird das rezeptive Feld eines zentralen Kaltneurons im Trigeminskern auf konstanter Temperatur gehalten und die Umgebung des rezeptiven Feldes erwärmt oder gekühlt, so ändert sich bei einigen Neuronen dabei die Entladungsfrequenz. Erwärmung des Umfeldes verstärkt die Spontanaktivität des Kaltneurons und Abkühlung hemmt sie.

Dieser Effekt trat nur in flacher Narkose auf, jedoch auch dann nicht bei allen untersuchten Neuronen. Man sieht also, daß auch in der Temperatursinnesbahn laterale Hemmung vorkommt. Über die Einzelheiten dieses Systems können jedoch aus den vorliegenden Ergebnissen noch keine Angaben gemacht werden. Es müßte noch genauer untersucht werden, ob die Hemmung präsynaptisch oder postsynaptisch angreift und welchen Einfluß die Narkose auf die Umfeldhemmung hat.

4.1.4. Burstentladung

Vielfach wird angenommen, daß die Kaltrezeptoren dem Organismus nicht nur Information übermitteln über die Temperaturänderungen an der Haut, sondern daß in der Spontanaktivität der Rezeptoren auch die absolute Hauttemperatur codiert ist. Da jedoch der Zusammenhang zwischen der Spontanentladungsfrequenz der Kaltrezeptoren und der Hauttemperatur nicht eindeutig ist, müßte es einen Mechanismus geben, mit Hilfe dessen der Organismus unterscheiden kann, ob sich die gerade herrschende Temperatur, die durch eine bestimmte Entladungsfrequenz angezeigt wird, auf dem aufsteigenden oder dem absteigenden Schenkel der Temperatur-Frequenzkurve befindet. Unter mehreren anderen Hypothesen hat man dabei auch angenommen, daß die Burstentladung der Kaltrezeptoren, die ja nicht im gesamten Temperaturbereich auftritt, eine zusätzliche Informationsquelle darstellt, die vom Zentralnervensystem genutzt werden könnte, um diese Unsicherheit zu beseitigen. (Iggo und Iggo 1971).

Die Frage, ob die Information der Burstentladung von Kaltrezeptoren analysiert wird, ist neben dieser konkreten Fragestellung von ganz grundsätzlicher Bedeutung für die Informationsverarbeitung im Nervensystem überhaupt und insbesondere für die quantitative Analyse mit informationstheoretischen Methoden. Zeigt sich nämlich, daß die Bursts in der vermuteten Weise decodiert werden, so ist damit bewiesen, daß Nervenzellen neben der Impulsfrequenz noch andere Informationscodes analysieren können. Damit wäre es zumindest zweifelhaft, ob informationstheoretische Modelle, die auf einem Frequenzcode oder Intervallcode (s. Grüsser 1972) basieren, neuronale Informationsverarbeitung adäquat beschreiben können.

Die gefundenen Ergebnisse ergeben jedoch bisher keinen Anhaltspunkt dafür, daß der Burstentladung informationsübermittelnde Bedeutung zukommt: im Trigeminuskern ist die Doppeldeutigkeit der Temperatur-Frequenzkurve noch immer vorhanden, das Entladungsverhalten ist aber unregelmäßig und zeigt keinen Unterschied zwischen tiefen und hohen Temperaturen, d. h. die Information der Burstentladung ist nicht mehr vorhanden.

Die Interpretation dieser Befunde muß jedoch berücksichtigen, daß die statische Entladung von Kaltrezeptoren der Katzenhaut sicher nicht gut geeignet ist, um die Bedeutung der Burstentladung zu studieren. Wir finden zwar bei diesen Rezeptoren Bursts nicht nur in der dynamischen Entladung sondern auch im stationären Zustand, jedoch bei weitem nicht in dem Maße, wie dies etwa für die Rezeptoren des Primaten (Iggo 1960) beschrieben ist. Findet man also im Trigeminuskern die Information der Bursts nicht wieder, so heißt das nur, daß für dieses Hautareal die Burstinformation nicht analysiert wird, es wäre jedoch durchaus vorstellbar, daß bei anderen Rezeptoren, die eine differenziertere statische Burstentladung zeigen, diese Information auch ausgewertet wird.

Nach Dykes (1975), der die Burstentladung beim Affen genauer untersucht hat, können die Phänomene der thermischen Wahrnehmung auch ohne Analyse der Burstinformation mit den bekannten Thermorezeptoreigenschaften erklärt werden, während bei thermoregulatorischen Prozessen eine Hauttemperaturmessung angenommen werden müßte, die von Kaltrezeptoren nicht in dieser Genauigkeit geleistet werden kann, wenn die Burstentladung unberücksichtigt bleibt.

4.2. Bedeutung der Kaltrezeptorafferenzen für thermoregulatorische Prozesse

Bei den hier untersuchten Afferenzen von der Nase der Katze ist bisher noch nicht gesichert, ob ihre Aktivität für die Thermoregulation bedeutsam ist.

Für die thermoregulatorische Auswertung der Hauttemperatur wäre das Vorhandensein von Schaltkreisen mit lateraler Hemmung vermutlich ungünstig, da die Information über die Absoluttemperatur hierdurch teilweise vernichtet würde. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, daß die Information dieser Kaltneurone im Trigeminuskern nicht für thermoregulatorische Zwecke weiterverarbeitet wird. Es muß jedoch betont werden, daß es sich bei allen Überlegungen über die Bedeutung dieser Neurone für die Thermoregulation um Spekulation handelt, solange diese Bedeutung nicht experimentell untersucht ist.

4.3. Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse lassen keinen Zweifel daran, daß es eine spezifische Leitungsbahn für thermische Afferenzen gibt, die streng von der mechanischen Afferenzen getrennt ist. Andere Autoren hatten früher (Rowe und Sessle 1972) im Trigeminuskern der Katze und in jüngster Zeit im Rückenmark der Katze und des Primaten (Burton 1975) keine Neurone nachweisen können, die spezifisch auf thermische Reizung reagierten, sondern

alle von ihnen untersuchten Neurone waren sowohl mechanisch als auch thermisch zu erregen. Der scheinbare Widerspruch zwischen diesen Ergebnissen ist leicht zu lösen, wenn man sich vergegenwärtigt, welchen Zeitaufwand die Ableitung eines solchen Kaltneurons erfordert. Da die zitierten Autoren alle Neurone gründlich untersucht haben, die bei dieser Untersuchung nicht weiter beachtet wurden, kann man annehmen, daß sie etwa 30 Minuten für ein Neuron aufwenden mußten, das hier weniger als eine Minute Zeit erforderte. Sie hätten also bei der gleichen Methodik und normaler wöchentlicher Arbeitszeit die Chance gehabt, nur etwa alle 10 Wochen ein solches Neuron zu finden, wenn sie täglich Versuche gemacht hätten.

Daß es neben den beschriebenen Neuronen auch im Trigeminuskern Neurone gibt, die sowohl thermisch als auch mechanisch erregt werden können, ist ohne weiteres einsichtig, wenn man sich die Eigenschaften der sie innervierenden Mechanorezeptoren vor Augen hält, die ja häufig auf Abkühlung reagieren. Da die Bedeutung dieser Neurone für die Wahrnehmung jedoch noch weit undurchsichtiger ist, als die der spezifischen Neurone, wurde auf ihre Registrierung keinen Wert gelegt.

Ob für die Afferenzen von Warmrezeptoren eine getrennte Leitungsbahn vorhanden ist oder ob ihre Information gemeinsam mit der von Kaltrezeptoren durch die gleichen zentralnervösen Strukturen übermittelt wird, kann bisher nicht entschieden werden.

Vergleicht man die beschriebenen Ergebnisse der Trigeminuskernuntersuchungen mit den bekannten Thermorezeptoreigenschaften, so findet sich kein qualitativer Unterschied: sowohl konstante Reiztemperaturen, als auch Temperatursprünge haben in beiden Fällen nahezu gleiche Wirkung. Das heißt, daß im ersten Neuron der zentralen Temperaturbahn noch keine wesentliche Informationsverarbeitung stattfindet. Das gleiche Resultat fanden Poulos und Mitarbeiter auch beim Affen, sowohl im Trigeminuskern, wie auch im Thalamus.

Die einzige Eigenschaft der Kaltneurone im Trigeminuskern, die auf eine Informationsverarbeitung hinweist, ist die beschriebene Umfeldhemmung. Diese Hemmung ist bei mechanorezeptiven Afferenzen im Trigeminusgebiet schon länger beschrieben. Ähnlich wie die sensorischen Afferenzen im Rückenmark (Zusammenfassung bei R.F. Schmidt 1973) sind auch die Trigeminafferenzen mit einem afferenten hemmenden System ausgestattet. Die Hemmung geschieht vorwiegend, wenn nicht ausschließlich durch Depolarisation afferenter Nervenendigungen (präsynaptische Hemmung) (Darian-Smith 1965, Stewart et al. 1967, Scibetta und King 1969, Young und King 1972, Yu und Avery 1974). Auch durch elektrische Reizung corticaler Areale läßt sich eine Depolarisation afferenter Nervenendigungen herbeiführen (Darian-Smith und Yokota 1966). Die Verschaltung hemmender Afferenzen ist so ausgelegt, daß das rezeptive Feld, von dem ein Neuron afferent mechanisch aktiviert werden kann, von einem Umfeld umgeben ist, in dem der gleiche Reiz eine Hemmung der Aktivität dieses Neurons hervorruft.

Es ist daher keine Überraschung, wenn sie auch für thermische Afferenzen in ähnlicher Weise existiert. Interessant ist hierbei nur, daß bei thermischen Afferenzen auch eine laterale Aktivierung beobachtet werden kann durch Erwärmung des Umfeldes. Dies ergibt sich aber zwangsläufig daraus, daß Kaltrezeptoren spontan aktiv sind und diese Spontanaktivität durch Erwärmung gehemmt werden kann, was zu einem Wegfall inhibitorischer Afferenzen führen muß. Bei anderen Rezeptoren liegt keine Spontanaktivität vor, die durch besondere Reizung aufgehoben werden kann und folglich findet man die laterale Aktivierung nur bei Thermorezeptoren. Über die besondere Bedeutung der Umfeldhemmung bei der Thermorezeption weiß man noch nichts. Sie könnte der Erweiterung des Übertragungsbereiches bei großflächigen Reizen dienen.

4.3.1. Kontroverse Vorstellungen über die Verarbeitung thermischer Afferenzen

Hellon und Misra (1973A) schlossen aus ihren Ergebnissen, daß im Rückenmark der Ratte die ankommenden thermischen Afferenzen vom Scrotum schon wesentlich weiterverarbeitet werden. Ganz abgesehen davon, daß möglicherweise am Scrotum der Ratte auch Thermorezeptoren vorkommen, die in ihren Eigenschaften von allen anderen Thermorezeptoren stark abweichen, und sich die Hellonsche Annahme deshalb als falsch herausstellen könnte, ist aber auch die Funktion der scrotalen Thermorezeptoren der Ratte eine ganz andere als die an der Nase der Katze. Durch thermische Reizung am Scrotum lassen sich thermoregulatorische Reaktionen auslösen (Waites 1962), wie sie bei Reizung der Nase bisher nicht beschrieben sind. Falls also das Scrotum eine besondere Rolle in der Informationsgewinnung thermoregulatorischer Zentren spielt, so wäre es auch nicht verwunderlich, wenn die entsprechenden Afferenzen auf besondere Weise verschaltet würden. Es erscheint sowieso unwahrscheinlich, daß alle cutanen Thermorezeptoren auf ähnliche Weise für die Informationsgewinnung benutzt werden und also ähnlich verschaltet sind.

Dagegen sprechen auch die Beobachtungen von Kenshalo und Mitarbeitern über die Thermosensibilität der Katze. Es zeigte sich nämlich, daß die Thermosensibilität im Gesicht der Katze ungleich besser ausgebildet war, als an allen übrigen Körperregionen. Die Thermorezeptoren im Gesicht der Katze und am übrigen Körper unterscheiden sich aber nur dadurch, daß die im Gesicht von dünnen markhaltigen Fasern versorgt werden, während die Fasern der anderen Thermorezeptoren marklos sind. Man wird also nicht erwarten, daß das Informationsangebot aus der Peripherie wesentlich verschieden ist, sondern muß annehmen, daß die zentrale Gewinnung und Aufarbeitung dieser Information auf verschiedene Weise erfolgt. So ist also sicher kein Widerspruch darin zu sehen, wenn andere Autoren bei anderen

Species oder auch nur an anderen Hautarealen der gleichen Species zu völlig anderen Resultaten über die zentrale Verarbeitung thermorezeptiver Afferenzen kommen.

4.4. Ausblick

Wegen der sehr kleinen Zahl der bisher abgeleiteten Neurone der zentralen Temperatursinnesbahn sollten solche Registrierungen noch weiter durchgeführt werden, um genauere Auskunft über die zentrale Verschaltung und ihre synaptischen Strukturen zu gewinnen.

Mit der verwendeten Technik ist das Ableiten solcher Neurone zwar im Prinzip möglich, die Effektivität der Methodik läßt jedoch zu wünschen übrig. Es müßte daher versucht werden, zunächst die gesuchten Neurone genauer zu lokalisieren um eine genügende Anzahl Neurone pro Tier untersuchen zu können. Daneben sollten auch einige Änderungen der Reizeinrichtung erfolgen, um die rezeptiven Felder vollständig mit einer Temperatur reizen zu können und um mehrere verschiedene Temperaturen zur Verfügung zu haben. Für die genauere Analyse der dynamischen Entladung, die bisher nur unzureichend erfolgen konnte, wären Temperatursprünge verschiedener Amplitude sinnvoll.

Zur genaueren Untersuchung der lateralen Hemmung ist es notwendig, die Narkosetiefe genauer kontrollieren zu können. Dann könnte untersucht werden, ob die hemmenden Afferenzen durch die Narkosetiefe beeinflußt werden und ob sie unter konstanten Bedingungen bei allen Neuronen auftreten.

Für die Ableitung von Warmneuronen, die bisher in der zentralen Leitungsbahn nur sehr selten registriert werden konnten und von denen noch überhaupt keine quantitativen Daten vorliegen, müßte möglicherweise auch eine andere Ableittechnik - etwa mit Glas-Mikroelektroden -, die für die Untersuchung sehr kleiner Zellen besonders geeignet ist, angewandt werden.

Die Untersuchung der zentralen Verschaltung thermischer Afferenzen ist zwar technisch schwieriger als die mechano-rezeptiver Signale, sie ist aber besonders interessant, da die Temperaturinformation auf der einen Seite eine Funktion für die Wahrnehmung thermischer Reize hat und andererseits auch für die Thermoregulation bedeutsam ist. Man könnte annehmen - und der Vergleich der vorliegenden Daten mit den Ergebnissen Hellons vom Rückenmark der Ratte scheinen darauf hinzudeuten -, daß das Zentralnervensystem mit ganz verschiedenartigen Schaltkreistypen ausgestattet ist, die aus dem gleichen peripheren Informationsangebot ganz verschiedene Signale aufbereiten können. je nachdem, zu welchem Zweck die Information verwendet wird. Die Möglichkeiten des Organismus, angepaßt auf seine Umwelt zu reagieren, sind nicht in erster Linie festgelegt durch die peripheren Rezeptoren, durch die er mit ihr in Kontakt tritt, sondern vorwiegend durch die zentralen Informationsverarbeitungsprozesse, denen diese Rezeptoren zugeordnet sind.

5. Zusammenfassung

Bei 27 Katzen wurden Neurone im Trigeminskern abgeleitet, die spezifisch auf thermische Reizung der Gesichtshaut reagierten. Diese Zellen wurden mit den peripheren Thermorezeptoren aus der gleichen Region verglichen, die durch Mikroelektrodenableitung im Ganglion Gasseri registriert wurden. Lokalisation und Ausdehnung der rezeptiven Felder und das Entladungsverhalten der Neurone bei genau definierter thermischer Reizung der Haut wurden untersucht.

Die peripheren Thermorezeptoren zeigten eine Spontanaktivität, deren Frequenz von der Hauttemperatur abhängig war, eine dynamisch überschießende Entladung bei Abkühlung der Haut, sowie eine Hemmung der Spontanaktivität bei Erwärmung. Durch mechanische Reizung der Haut waren sie nicht zu erregen. Die Spontanentladung war sehr regelmäßig mit nur geringer Streuung der Länge der Intervalle zwischen den Aktionspotentialen. Bei einem Teil der Zellen trat Burst-Entladung auf. Rezeptoren, die auf Erwärmung der Haut mit einem Frequenzanstieg reagierten, konnten mit der verwendeten Technik nicht abgeleitet werden.

Die Zellen im Trigeminskern zeigten wie die Rezeptoren Spontanaktivität, dynamische Entladung auf Abkühlung und Hemmung auf Erwärmung der Haut; durch mechanische Reizung waren sie ebenfalls nicht zu erregen. Im Gegensatz zu den peripheren Kaltrezeptoren war die Spontanentladung unregelmäßig. Die rezeptiven Felder waren zum Teil größer als die der Rezeptoren und die Aktivität konnte durch Reizung der Umgebung des rezeptiven Feldes gehemmt werden (laterale Hemmung). Daneben konnten im Trigeminskern zwei Neurone gefunden werden, die auf Erwärmung der Haut mit einem Frequenzanstieg antworteten.

Diese Ergebnisse zeigen, daß es im Trigeminiusbereich der Katze spezifische Leitungsbahnen für die Übermittlung thermischer Afferenzen gibt. Die von den peripheren Rezeptoren

angebotene Information wird vom ersten zentralen Neuron der Temperatursinnesbahn geringfügig modifiziert weitergeleitet. Als Zeichen informationsverarbeitender Prozesse ließ sich eine Konvergenzverschaltung und das Vorhandensein von lateraler Hemmung nachweisen.

6. Literaturverzeichnis

- Alvarez-Buylla, R.: Ramirez de Arellano, J.: Local responses in Pacinian corpuscles. *Amer.J.Physiol.* 172, 237-244 (1953).
- Berman, A.: The brain stem of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. Madison. Milwaukee, London: The University of Wisconsin Press 1968.
- Bessou, P., Perl, E.R.: Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J.Neurophysiol.* 32, 1025-1043 (1969).
- Boerger, G., Gruber, J., Klinke, R.: Ein Kopfhalter für akustische Experimente im stereotaktischen Gerät. *Pflügers Arch.* 303, 193-194 (1968).
- Brearley, E.A., Kenshalo, D.R.: Behavioral measurements of the sensitivity of cat's upper lip to warm and cool stimuli. *J.comp.Physiol.Psychol.* 70, 1-4 (1970).
- Burgess, P.R., Perl, E.R.: Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. In: Handbook of Sensory Physiology, vol.II, Somatosensory system, ed. A.Iggo, pp.29-78. Bonn, Heidelberg, New York: Springer 1973.
- Burton, H.: Responses of spinal cord neurons to systematic changes in hindlimb skin temperatures in cats and primates. *J.Neurophysiol.* 38, 1060-1079 (1975).
- Chambers, M.R., Andres, K.H., v.Düring, M., Iggo, A.: The structure and function of the slowly adapting type II mechanoreceptor in hairy skin. *Quart.J.exp.Physiol.* 57, 417-445 (1972).
- Chambers, M.R., Iggo, A.: Slowly adapting cutaneous mechanoreceptors. *J.Physiol.(Lond.)* 192, 26P-27P (1967).
- Christensen, B.N., Perl, E.R.: Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: Marginal zone of the dorsal horn. *J.Neurophysiol.* 33, 293-307 (1970).
- Courtney, K., Brengelman, G., Sundsten, J.W.: Evidence for spinal cord unit activity responsive to peripheral warming in the primate. *Brain Res.* 43, 657-661 (1972).
- Darian-Smith, I.: Presynaptic component in the afferent inhibition observed within trigeminal brain-stem nuclei of the cat. *J.Neurophysiol.* 28, 695-709 (1965).

- Darian-Smith, I.: Neural mechanisms of facial sensation. *Int. Rev. Neurobiol.* 9, 301-395 (1966).
- Darian-Smith, I.: The trigeminal system. In: *Handbook of Sensory Physiology*, vol. II. Somatosensory system, ed. A. Iggo, pp. 271-314. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1973.
- Darian-Smith, I., Yokota, T.: Cortically evoked depolarization of trigeminal cutaneous afferent fibers in the cat. *J. Neurophysiol.* 29, 170-184 (1966).
- Darian-Smith, I., Johnson, K.O., Dykes, R.: "Cold" fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses. *J. Neurophysiol.* 36, 325-346 (1973).
- Dodt, E.: The behavior of thermoreceptors at low and high temperatures with special reference to Ebbecke's temperature phenomena. *Acta physiol. scand.* 27, 295-314 (1952).
- Dodt, E., Zotterman, Y.: Mode of action of warm receptors. *Acta physiol. scand.* 26, 345-357 (1952).
- Dodt, E., Zotterman, Y.: Discharge of specific cold fibers at high temperatures (the paradoxical cold). *Acta physiol. scand.* 26, 358-365 (1952).
- Dubner, R., Sumino, R., Wood, W.I.: A peripheral "cold" fiber population responsive to innocuous and noxious thermal stimuli applied to monkey's face. *J. Neurophysiol.* 38, 1373-1389 (1975).
- Duclaux, R., Kenshalo, D.R.: The temperature sensitivity of the type I slowly adapting mechanoreceptors in cats and monkeys. *J. Physiol. (Lond.)* 224, 647-664 (1972).
- Dykes, R.W.: Coding of steady and transient temperatures by cutaneous 'cold' fibers serving the hand of monkeys. *Brain Res.* 98, 485-500 (1975).
- Emmers, R.: Separate relays of tactile, pressure, thermal, and gustatory modalities in the cat thalamus. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 121, 527-531 (1966).
- Freeman, J.A.: A simple method for producing, in quantity, metal micro-electrodes with a desired taper and impedance. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 26, 623-626 (1969).
- Fruhstorfer, H.: Conduction in the afferent thermal pathways of man studied by cortical evoked responses, reaction time and regional anaesthesia. In: *Sensory Functions of the Skin in Primates*, ed. Y. Zotterman, pp. 355-364. Oxford: Pergamon Press 1976.

- Fruhstorfer, H., Detering, I.: A simple thermode for rapid temperature changes. *Pflügers Arch.* 349, 83-85 (1974).
- Fruhstorfer, H., Hensel, H.: Thermal cutaneous afferents in the trigeminal nucleus of the cat. *Naturwissenschaften* 60, 209 (1973).
- Fruhstorfer, H., Zenz, M., Nolte H., Hensel, H.: Dissociated loss of cold and warm sensibility during regional anaesthesia. *Pflügers Arch.* 349, 73-82 (1974).
- Gerard, M.W.: Afferent impulses of the trigeminal nerve. The intramedullary course of the painful, thermal, and tactile impulses. *Arch.Neurol.Psychiat.(Chic.)* 9, 306-338 (1923).
- Grant, F.C., Groff, R.A., Lewy, F.H.: Section of the descending spinal root of the fifth cranial nerve. *A.M.A.Arch.Neurol.Psychiat.* 43, 498-509 (1940).
- Gray, J.A.B., Sato, M.: Properties of the receptor potential in Pacinian corpuscles. *J.Physiol.(Lond.)* 122, 610-636 (1953).
- Grüsser, O.-J.: Informationstheorie und die Signalverarbeitung in den Sinnesorganen und im Nervensystem. *Naturwissenschaften* 59, 436-447 (1972).
- Hensel, H.: Afferente Impulse aus den Kälterezeptoren der äußeren Haut. *Pflügers Arch.* 256, 195-211 (1952).(A)
- Hensel, H.: Physiologie der Thermorezeption. *Ergebn.Physiol.* 47, 166-368 (1952).(B)
- Hensel, H.: The time factor in thermoreceptor excitation. *Acta physiol.scand.* 29, 109-116 (1953).
- Hensel, H.: Wärmeempfindliches Rezeptorenfeld in der Nasenregion der Katze. *Naturwissenschaften* 55, 233 (1968).
- Hensel, H.: Spezifische Wärmeimpulse aus der Nasenregion der Katze. *Pflügers Arch.* 302, 374-376 (1968).
- Hensel, H.: Cutane Wärmerezeptoren bei Primaten. *Pflügers Arch.* 313, 150-152 (1969).
- Hensel H.: Cutaneous thermoreceptors. In: *Handbook of Sensory Physiology*, vol.II, Somatosensory system, ed. A.Iggo, pp.79-110. Berlin, Heidelberg. New York: Springer 1973.
- Hensel, H.: Neural processes in thermoregulation. *Physiol.Rev.* 53, 948-1017 (1973).
- Hensel, H.: Thermoreceptors. *Ann.Rev.Physiol.* 36, 233-249 (1974).
- Hensel, H., Andres, K.H., v.Düring, M.: Structure and function of cold receptors. *Pflügers Arch.* 352, 1-10 (1974).

- Hensel, H., Boman, K.K.A.: Afferent impulses in cutaneous sensory nerves in human subjects. *J.Neurophysiol.* 23, 564-578 (1960).
- Hensel, H., Huopaniemi, T.: Static and dynamic properties of warm fibres in the infraorbital nerve. *Pflügers Arch.* 309, 1-10 (1969).
- Hensel, H., Iggo, A.: Analysis of cutaneous warm and cold fibres in primates. *Pflügers Arch.* 329, 1-8 (1971).
- Hensel, H., Iggo, A., Witt, I.: A quantitative study of sensitive cutaneous thermoreceptors with C afferent fibres. *J.Physiol. (Lond.)* 153, 113-126 (1960).
- Hensel, H., Kenshalo, D.R.: Warm receptors in the nasal region of cats. *J.Physiol.(Lond.)* 204, 99-112 (1969).
- Hensel, H., Wurster, R.D.: Static properties of cold receptors in nasal area of cats. *J.Neurophysiol.* 33, 271-275 (1970).
- Hensel, H., Zotterman, Y.: Quantitative Beziehungen zwischen der Entladung einzelner Kältefasern und der Temperatur. *Acta physiologica scandinavica* 23, 291-319 (1951).
- Hellon, R.F., Hensel, H., Schäfer, K.: Thermal receptors in the scrotum of the rat. *J.Physiol.(Lond.)* 248, 349-357 (1975).
- Hellon, R.F., Misra, N.K.: Neurones in the dorsal horn of the rat responding to scrotal skin temperature changes. *J.Physiol.(Lond.)* 232, 375-388 (1973). (A)
- Hellon, R.F., Misra, N.K.: Neurones in the ventrobasal complex of the rat thalamus responding to scrotal skin temperature changes. *J.Physiol.(Lond.)* 232, 389-399 (1973). (B)
- Hellon, R.F., Misra, N.K., Provins, K.A.: Neurones in the somatosensory cortex of the rat responding to scrotal skin temperature changes. *J.Physiol.(Lond.)* 232, 401-411 (1973).
- Hubel, D.H.: Tungsten microelectrodes for recording from single units. *Science* 125, 549-550 (1957).
- Iggo, A.: Cutaneous heat and cold receptors with slowly conducting (C) afferent fibres. *Quart.J.exp.Physiol.* 44, 462-370 (1959).
- Iggo, A.: Cutaneous mechanoreceptors with afferent C fibres. *J.Physiol.(Lond.)* 152, 337-353 (1960).
- Iggo, A.: An electrophysiological analysis of afferent fibers in primate skin. *Acta neuroveg.(Wien)* 24, 225-240 (1963).
- Iggo, A.: Cutaneous thermoreceptors in primates and sub-primates. *J.Physiol.(Lond.)* 200, 403-430 (1969).

- Iggo, A., Iggo, B.J.: Impulse coding in primate cutaneous thermoreceptors in dynamic thermal conditions. *J.Physiol.(Paris)* 63, 287-290 (1971).
- Iggo, A., Ogawa, H.: Primate cutaneous thermal nociceptors. *J.Physiol.(Lond.)* 216, 77P-78P (1971).
- Iggo, A., Ramsey, R.L.: Dorsal horn neurones excited by cutaneous cold receptors in primates. *J.Physiol.(Lond.)* 242, 132P-133P (1974).
- Iggo, A., Ramsey, R.L.: Thermosensory mechanisms in the spinal cord of monkeys. In: *Sensory Functions of the Skin in Primates*, ed. Y.Zotterman, pp.285-302. Oxford: Pergamon Press 1976.
- Iriuchijima, J., Zotterman, Y.: The specificity of afferent cutaneous C-fibers in mammals. *Acta physiol.scand.* 49, 267-278 (1960).
- Järvilehto, T.: Neural coding in the temperature sense. *Ann.Acad. Sci.fenn., B.* 184, 10-71 (1973).
- Johnson, K.O., Darian-Smith, I., LaMotte, C.: Peripheral neural determinants of temperature discrimination in man: A correlative study of responses to cooling skin. *J.Neurophysiol.* 36, 347-370 (1973).
- Kalveram, K.Th.: *Das Digital-System. Berichte aus dem Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg/Lahn* 1975.
- Kenshalo, D.R.: The temperature sensitivity of furred skin of cats. *J.Physiol.(Lond.)* 172, 439-448 (1964).
- Kenshalo, D.R.: Psychophysical studies of temperature sensitivity. In: *Contributions to Sensory Physiology*, ed. W.D.Neff, vol.4, pp.19-74. New York, London: Academic Press 1970.
- Kenshalo, D.R., Brearley, E.A.: Electrophysiological measurements of the sensitivity of cat's upper lip to warm and cool stimuli. *J.comp.Physiol.Psychol.* 70, 5-14 (1970).
- Kenshalo, D.R., Duncan, D.G., Weymark, C.: Thresholds for thermal stimulation of the inner thigh, footpad, and face of cats. *J.comp.Physiol.Psychol.* 63, 133-138 (1967).
- Kenshalo, D.R., Fruhstorfer, H., Hensel, H., Graziadei, P.: On the anatomy, physiology and psychophysics of the cat's temperature sensing system. In: *Oral Facial Sensory and Motor Mechanisms*, ed. R.Dubner, Y.Kawamura, pp.23-45. New York: Appleton-Century-Crofts, Meredith Corporation 1971.
- Konietzny, F., Hensel, H.: Warm fiber activity in human skin nerves. *Pflügers Arch.* 359, 265-267 (1975).

- Kreisman, N.R.. Zimmermann, I.D.: Representation of information about skin temperature in the discharge of single cortical neurons. *Brain Res.* 55, 343-353 (1973).
- Kunc, Z.: Significance of fresh anatomic data on spinal trigeminal tract for possibility of selective tractotomies. In: Pain, eds. R.S.Knighton, P.R.Dumke. Boston: Little Brown 1966.
- Kunc, Z.: Significant factors pertaining to the results of trigeminal tractotomy. In: Trigeminal Neuralgia, eds. R.Hassler, A.E.Walkes. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1970.
- Landgren, S.: Thalamic neurons responding to cooling of the cat's tongue. *Acta physiol.scand.* 48, 255-267 (1960).
- Landgren, S.: Projections from thermoreceptors into the somatosensory system of the cat's brain. In: Physiology and Behavioral Temperature Regulation, eds. J.D.Hardy, et al., pp. 454-462. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas 1970.
- Levick, W.R.: Another tungsten microelectrode. *Med.Biol.Engn.* 10, 510-515 (1972).
- Lynn, B.: Somatosensory receptors and their CNS connections. *Ann.Rev.Physiol.* 37, 105-127 (1975).
- Martin, H.F.III. Manning, J.W.: Thalamic 'warming' and 'cooling' units responding to cutaneous stimulation. *Brain Res.* 27, 377-381 (1971).
- Mosso, J.A.. Kruger, L.: Spinal trigeminal neurons excited by noxious and thermal stimuli. *Brain Res.* 38, 206 (1972).
- Nagaki, J., Yamashita, S., Sato, M.: Neural response of cat to taste stimuli of varying temperatures. *Jap.J.Physiol.* 14, 67-89 (1964).
- Paintal, A.S.: Natural and paranatural stimulation of sensory receptors. In: Sensory Functions of the Skin in Primates, ed. E.Zotterman, pp.3-14. Oxford: Pergamon Press 1976.
- Peter, H.: Corticale Reaktionspotentiale auf Temperaturreize beim Menschen. Inaug.-Diss. Marburg 1975.
- Pfaff, U.: Reaktionszeiten auf Temperaturreize beim Menschen in Abhängigkeit vom Reizort. Inaug.-Diss. Marburg 1976.
- Pierau, F.-K., Torrey, P., Carpenter, D.O.: Afferent nerve fiber activity responding to temperature changes of scrotal skin of the rat. *J.Neurophysiol.* 38, 601-612 (1975).
- Poulos, D.A.: Trigeminal temperature mechanisms. In: Oral Facial Sensory and Motor Mechanisms, eds. R.Dubner, Y.Kawamura, pp.47-66. New York: Appleton-Century-Crofts, Meredith Corporation 1971.

- Poulos, D.A.: Central processing of peripheral temperature information. In: The Somatosensory System. ed. H.H.Kornhuber. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1975.
- Poulos, D.A., Benjamin, R.M.: Response of thalamic neurons to thermal stimulation of tongue. *J.Neurophysiol.* 31, 28-43 (1968).
- Poulos, D.A., Lende, R.A.: Response of trigeminal ganglion neurons to thermal stimulation of oral-facial regions. I. Steady-state response. *J.Neurophysiol.* 33, 508-517 (1970).
- Poulos, D.A., Molt, J.T.: Response of central trigeminal neurons to cutaneous thermal stimulation. In: Sensory Functions of the Skin in Primates, ed. Y.Zotterman, pp.263-282. Oxford: Pergamon Press 1976.
- Poulos, D.A., Strominger, W., Pelletier, V., Gabriele, T.: Response of medullary neurons to thermal stimulation of the tongue. *Fed. Proc.* 29, 392 (1970).
- Rowe, M.J., Sessle, B.J.: Responses of trigeminal ganglion and brain stem neurones in the cat to mechanical and thermal stimulation of the face. *Brain Res.* 42, 367-384 (1972).
- Scibetta, Ch.J., King, R.B.: Hyperpolarizing influence of trigeminal Nucleus caudalis on primary afferent preterminals in trigeminal Nucleus oralis in trigeminal Nucleus oralis. *J.Neurophysiol.* 32, 229-238 (1969).
- Smith, G.E.: The systemization and central connections of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve. *Brain* 62, 41-87 (1939).
- Spiller, W.G.: Remarks on the central representation of sensation. *J.nerv.ment.Dis.* 42, 399-418 (1915).
- Schmidt, R.F.: Control of the access of afferent activity to somatosensory pathways. In: Handbook of Sensory Physiology, vol.II, Somatosensory system, ed. A.Iggo, pp.151-206. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1973.
- Stewart, D.H., Scibetta, C.J., King, R.B.: Presynaptic inhibition in the trigeminal relay nuclei. *J.Neurophysiol.* 30, 135-153 (1967).
- Tapper, D.N.: Cutaneous slowly adapting mechanoreceptors in the cat. *Science* 143, 53-54 (1964).
- Waites, G.M.H.: The effect of heating the scrotum of the ram on respiration and body temperature. *Quart.J.exp.Physiol.* 47, 314-323 (1962).
- Walker, A.E.: Anatomy, physiology, and surgical considerations of the spinal tract of the trigeminal nerve. *J.Neurophysiol.* 2, 234-248 (1939).

- Wall, P.D.: Cord responding to touch, damage, and temperature of skin. *J.Neurophysiol.* 23, 197-210 (1960).
- Wall, P.D., Taub, A.: Four aspects of trigeminal nucleus and a paradox. *J.Neurophysiol.* 25, 110-126 (1962).
- Weinberger, L.N., Grant, F.C.: Experiences with intra-medullary tractotomy.III. Studies in sensation. *Arch.Neurol.Psychiat.* (Chic.) 48, 355-381 (1942).
- Whitehorn, D., Howe, J.F., Lessler, M.J., Burgess, P.R.: Cutaneous receptors supplied by myelinated fibers in the cat.I. *J.Neurophysiol.* 37, 1361-1372 (1974).
- Young, R.F., King, R.B.: Excitability changes in trigeminal afferent fibers in response to noxious and non-noxious stimuli. *J.Neurophysiol.* 35, 87-95 (1972).
- Yu, H.H., Avery, J.K.: Primary afferent depolarization: direct evidence in the trigeminal system. *Brain Res.* 75, 328-333 (1974).
- Zotterman, Y.: Specific action potentials in the lingual nerve of cat. *Scand.Arch.Physiol.* 75, 105-109 (1936).

Ich danke Herrn Prof. Fruhstorfer für die Stellung des Themas, für seine Anleitung und Unterstützung und für zahlreiche wertvolle Anregungen.

Frau J. Missler danke ich besonders für die gewissenhafte und geduldige Hilfe bei der Durchführung der Experimente, sowie für das sorgfältige Anfertigen der Abbildungen.

Ich danke Herrn Prof. Hensel und den Mitarbeitern des Institutes - insbesondere den Herren Schäfer, Braun und Pfaff - für zahlreiche Diskussionen und Anregungen.

Die Untersuchung erfolgte mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (He 82/55).

Lebenslauf

5. 3. 1952 geboren in Gladenbach/Krs. Biedenkopf
Eltern: Gustav Schmidt und
Anni Schmidt, geb. Weigand

1958 bis 1962 Volksschule in Gladenbach

1962 bis 1965 Realschule in Gladenbach

1965 bis 1970 Martin-Luther-Schule (Gymnasium) in
Marburg

3. 6. 1970 Abitur

1970 bis 1976 Medizinstudium in Marburg

5. 8. 1976 Medizinisches Staatsexamen

1973 bis 1976 Zweitstudium Psychologie

1974 bis 1976 Tätigkeit als wiss. Hilfskraft und
Doktorant am Physiol. Institut

1976 Dreimonatige Tätigkeit als Medinzial-
assistent am Physiol. Institut

seit 1973 Verheiratet mit der Studentin
Renate Schmidt-Wenz, geb. Werz

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren und Dozenten:

Petry, Amon, Richter, Dehnicke, Koecke, Streicher, Öhmig,
Rohen, Remschmidt, Dimroth, Aurich, Wehrmeyer, Thoenes,
Hensel, Haberich, Karlson, Aziz, Himmelmann, Graul, Heß,
Hort, Schmid, Riecken, Hardewig, Havemann, Friedrich,
Buchholz, Pots, Daume, Hamelmann, Rodeck, Lanc, Albert,
Franzen, Stapf, Seidel, Klein, Straub, Welge-Lüßen, Martini,
Siegert, Frenzel, Lauer, Koransky, Linneweh, Dittrich, Huch,
Ganz, Hering, Schulz, Hilgermann, Lange, Büsing, Karl, Heene,
Frank, Kleinsasser, Förster, Hildebrand, Ehlers, Castenholz,
Klaus, Hamm, Exner, Barthelmai, Herrmann, Scheiblechner,
Merz, Stelzl.

